Bifril 60 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Bifril 60 mg – Filmtablette enthält 60 mg Zofenopril-Calcium, entsprechend 57,3 mg Zofenopril.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Bifril 60 mg – Filmtablette enthält 138,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Bifril 7,5 mg-Filmtabletten:

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten.

Bifril 15 mg/ 30 mg/ 60 mg-Filmtabletten:

Weiße, längliche Filmtabletten mit Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung von leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie.

Akuter Myokardinfarkt

Behandlung des akuten Myokardinfarkts - mit oder ohne Symptome von Herzinsuffizienz – innerhalb der ersten 24 Stunden bei Patienten, die hämodynamisch stabil sind und keine thrombolytische Therapie erhalten haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Bifril kann vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosierung wird in Abhängigkeit vom Therapieerfolg titriert.

Hypertonie

Ob eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte anhand einer Blutdruckmessung unmittelbar vor der nächsten Dosis entschieden werden. Dosiserhöhungen sollten mit einem Abstand von vier Wochen erfolgen.

Patienten ohne Salz- oder Flüssigkeitsmangel:

Die Behandlung sollte mit 15 mg Zofenopril-Calcium einmal täglich begonnen und die Dosis bis zum Erreichen einer optimalen Blutdruckeinstellung gesteigert werden.

Die übliche wirksame Dosis beträgt 30 mg einmal täglich.

Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg, als Einzeldosis oder verteilt auf zwei Teildosen.

Bei ungenügendem Ansprechen auf die Therapie können zusätzlich andere blutdrucksenkende Medikamente, wie z.B. Diuretika, gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Patienten mit Verdacht auf Salz- oder Flüssigkeitsmangel:

Bei diesen besonders gefährdeten Patienten kann es bereits nach der ersten Dosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Deshalb müssen vor Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern das Salz- und Flüssigkeitsdefizit ausgeglichen und eine bestehende Diuretika-Therapie für 2-3 Tage unterbrochen werden. Dann empfiehlt sich eine Anfangsdosis von täglich 15 mg Zofenopril-Calcium. Ist das nicht möglich, sollte die Anfangsdosis 7,5 mg pro Tag betragen.

Nach der ersten Einnahme, aber auch bei Erhöhung der Dosis des ACE-Hemmers oder eines Diuretikums sollten Patienten mit einem hohen Risiko für einen akuten Blutdruckabfall engmaschig und vorzugsweise im Krankenhaus überwacht werden. Das gilt auch für Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulären Krankheiten, bei denen ein ausgeprägter Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärem Insult führen könnte.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse:

Bei Bluthochdruckpatienten mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance > 45 ml/min) kann die Normaldosis von Bifril als tägliche Einmalgabe angewendet werden. Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) ist die Dosis zu halbieren; die tägliche Einmalgabe kann beibehalten werden.

Bei dialysepflichtigen Patienten sollten die Anfangs- und Erhaltungsdosis ¼ der Dosis betragen, welche Patienten mit normaler Nierenfunktion verabreicht wird.

Neuere klinische Beobachtungen bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie zeigten eine Häufung anaphylaktoider Reaktionen während der Hämodialyse mit high-flux-Dialysemembranen bzw. während einer LDL-Apherese (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen (65 Jahre oder älter):

Bei älteren Menschen mit normaler Kreatinin-Clearance ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei älteren Menschen mit verringerter Kreatinin-Clearance (<45 ml/min) wird die Halbierung der

Tagesdosis empfohlen.
Die Kreatinin-Clearance kann aus der Serumkreatininkonzentration nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Serumkreatininkonzentration [mg/dl]} \times 72}$$

Mit dieser Berechnungsmethode erhält man Werte für männliche Patienten.
Bei Frauen ist der erhaltene Wert mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Bei Bluthochdruckpatienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion beträgt die Anfangsdosis die Hälfte der Normaldosis. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Bifril® nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bifril bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Bifril darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen.

Akuter Myokardinfarkt
Die Behandlung mit Bifril sollte innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten von Symptomen eines akuten Myokardinfarktes begonnen und über 6 Wochen fortgesetzt werden.
Es sollte folgendermaßen dosiert werden:
– am ersten und zweiten Tag: 7,5 mg alle 12 Stunden,
– am dritten und vierten Tag: 15 mg alle 12 Stunden,
– am fünften und den folgenden Tagen: 30 mg alle 12 Stunden.

Tritt bei Behandlungsbeginn oder innerhalb der ersten 3 Tage nach dem Myokardinfarkt ein niedriger systolischer Blutdruck auf (< 120 mmHg), sollte die Tagesdosis nicht erhöht werden. Bei Auftreten von Hypotonie (systolischer Blutdruck < 100 mmHg) oder schwerer Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen, die mindestens 1 Stunde auseinanderliegen) sollte Bifril abgesetzt werden.
Nach 6wöchiger Behandlung müssen die Patienten erneut untersucht werden. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn keine Symptome einer linksventrikulären Dysfunktion oder einer Herzinsuffizienz festgestellt worden sind. Sind diese Symptome jedoch vorhanden, kann eine Langzeittherapie erfolgen.
Wenn erforderlich, sollten die Patienten auch die Standardbehandlung mit Nitraten, Acetylsalicylsäure oder Betarezeptorenblockern erhalten.

Ältere Menschen:
Bei Myokardinfarkt-Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren sollte die Behandlung mit Bifril unter Vorsicht erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse:
Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Bifril bei Myokardinfarkt-Patienten mit Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten noch nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Bifril bei Myokardinfarkt-Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere ACE-Hemmer oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- angioneurotisches Ödem in Verbindung mit ACE-Hemmern in der Anamnese
- angeborenes/idiopathisches angioneurotisches Ödem
- schwere Leberfunktionsstörung
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichenden Konzeptionsschutz
- Nierenarterienstenose (beidseitig oder einseitig bei Einzelniere)
- Die gleichzeitige Anwendung von Bifril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie:
Wie andere ACE-Hemmer kann auch Bifril einen starken Blutdruckabfall bewirken, insbesondere nach der ersten Einnahme; obwohl eine symptomatische Hypotonie bei unkomplizierten Hypertoniepatienten selten vorkommt. Sie tritt häufiger bei Patienten auf, die an Flüssigkeits- und

Elektrolytmangel aufgrund von Diuretikatherapie, salzarmer Diät, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen leiden oder bei Patienten, die an schwerer Renin-abhängiger Hypertonie leiden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne begleitender Niereninsuffizienz - wurde symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt häufiger bei Patienten mit schwerwiegenderen Stadien einer Herzinsuffizienz auf, wie diese durch die Verwendung hoher Dosen Schleifendiuretika, einer Hyponatriämie oder einer Nierenfunktionsstörung widergespiegelt wird. Bei Patienten mit einem höheren Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollte die Behandlung unter strenger medizinischer Kontrolle, vorzugsweise im Krankenhaus, mit niedrigen Dosen und unter vorsichtiger Dosissteigerung begonnen werden.
Wenn möglich, sollte die Diuretikabehandlung zeitweilig unterbrochen werden, wenn eine Therapie mit Bifril begonnen wird.
Dies gilt auch für Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulären Krankheiten, bei denen ein akuter Blutdruckabfall zum Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Insult führen könnte.
Wenn ein akuter Blutdruckabfall auftritt, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Volumenersatz durch intravenös zugeführte physiologische Kochsalzlösung kann gegebenenfalls erforderlich werden. Später kann trotzdem eine vorsichtige Dosisanpassung bei diesen Patienten erfolgen.
Bei manchen Patienten mit Herzinsuffizienz, die normale oder niedrige Blutdruckwerte haben, kann es zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks bei der Gabe von Bifril kommen. Dieser Effekt soll hier nur kurz vorweggenommen werden und führt normalerweise zu keinem Abbruch der Behandlung. Wenn eine Hypotonie symptomatisch wird, könnte eine Dosisreduzierung oder eine Beendigung der Einnahme von Bifril notwendig sein.
Akuter Blutdruckabfall bei akutem Myokardinfarkt:
Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt darf eine Bifril-Therapie nicht begonnen werden, wenn das Risiko einer zusätzlichen schweren Beeinträchtigung der hämodynamischen Parameter nach der Behandlung mit einem Vasodilatator besteht. Dies trifft zu bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck von < 100 mmHg oder mit einem kardiogenen Schock. Die Behandlung mit Bifril bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt kann einen akuten Blutdruckabfall bewirken. Im Falle einer anhaltenden Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg über mehr als 1 Stunde) sollte Bifril abgesetzt werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sollte Bifril nach einem akuten Myokardinfarkt nur dann angewendet werden, wenn der Patient hämodynamisch stabil ist.
Myokardinfarkt-Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Bifril bei Myokardinfarkt- Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.
Ältere Menschen:
Bei Myokardinfarkt-Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren sollte die Behandlung mit Bifril unter Vorsicht erfolgen.
Patienten mit renovaskulärer Hypertonie:
Es besteht ein erhöhtes Risiko für akuten Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit renovaskulärer Hypertonie und bereits bestehender beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden. Diuretikabehandlung kann ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion kann auch ohne deutliche Veränderung des Serumkreatinins eintreten, sogar bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose. Die Behandung mit Bifril sollte, wenn dennoch notwendig, im Krankenhaus unter strenger medizinischer Kontrolle mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosiseinstellung begonnen werden. Vor Beginn der Therapie mit Bifril sollte die Diuretikabehandlung vorübergehend unterbrochen und die Nierenfunktion während der ersten Wochen engmaschig kontrolliert werden.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Bifril sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz angewandt werden, da eine geringere Dosierung notwendig ist. Wo es angemessen erscheint, sollten während der Therapie engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion durchgeführt werden. Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder einer Nierengrunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde in Verbindung mit ACE-Hemmern über Nierenversagen berichtet. Bei einigen Patienten mit scheinbar nicht vorher bestehender Nierenerkrankung kam es zu Erhöhungen des Harnstoffes und der Kreatininkonzentrationen im Blut, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme eines Diuretikums. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung des ACE-Hemmers oder eine Unterbrechung der Diuretikatherapie erforderlich. Die Nierenfunktion sollte während der ersten Therapiewochen engmaschig kontrolliert werden.
Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Bifril bei Myokardinfarkt-Patienten mit Niereninsuffizienz noch nicht untersucht worden ist, sollte es bei Niereninsuffizienz und Myokardinfarkt (Serumkreatinin ≥ 2,1 mg/dl und Proteinurie ≥ 500 mg/Tag) nicht angewendet werden.

Dialysepatienten:
Patienten, die mit Hilfe von Polyacrylonitril-high-flux-Dialysemembranen dialysiert werden (z.B. AN 69) und ACE-Hemmer einnehmen, neigen zu anaphylaktoiden Reaktionen wie Gesichtsschwellungen, Rötungen, Blutdruckabfall und Atemnot innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Hämodialyse. Es wird empfohlen, andere Dialysemembranen oder ein anderes Antihypertonikum zu verwenden.
Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Bifril bei Myokardinfarkt-Patienten unter Dialysebehandlung noch nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.
Patienten unter LDL-Apherese:
Mit ACE-Hemmern behandelte Patienten, die sich einer LDL-Apherese mit Dextransulfat unterziehen, neigen zu ähnlichen anaphylaktoiden Reaktionen wie Patienten unter Hämodialyse mit High-flux-Membranen (siehe oben). Es wird empfohlen, bei diesen Patienten ein Antihypertonikum einer anderen Substanzklasse anzuwenden.
Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie oder nach Insektenstichen:
In seltenen Fällen wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie während einer Desensibilisierungstherapie (z.B. Hymenoptera-Gift) oder nach Insektenstichen lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Bei diesen Patienten konnten diese Reaktionen durch vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vermieden werden, sie sind jedoch bei versehentlicher, erneuter Gabe des Arzneimittels wieder aufgetreten. Aus diesem Grund ist bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie Vorsicht bei einer Desensibilisierungsbehandlung angebracht.
Nierentransplantation:
Zur Anwendung von Bifril® bei Patienten, denen vor kurzem eine Niere transplantiert worden ist, liegen keine Erfahrungen vor.
Primärer Hyperaldosteronismus:
Patienten mit primärem Hyperaldosteronsimus sprechen grundsätzlich nicht auf Antihypertonika an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher ist die Anwendung dieses Arzneimittels nicht zu empfehlen.
Angioödem:
Während der ersten Behandlungswochen können bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, Angioödeme im Gesicht, an den Extremitäten, Lippen, Schleimhäuten, an der Zunge, der Glottis oder im Larynxbereich auftreten. In seltenen Fällen können sich jedoch auch nach Langzeitbehandlung mit einem ACE-Hemmer schwere Angioödeme entwickeln. Die Behandlung sollte sofort abgebrochen und mit einem Wirkstoff aus einer anderen Substanzklasse fortgesetzt werden.
Angioödeme der Zunge, Glottis oder des Larynx können zum Tode führen. Eine Notfalltherapie ist einzuleiten. Dies umfasst mindestens, aber nicht ausschließlich, die sofortige subkutane Injektion von 0,3 bis 0,5 ml einer Epinephrin-Lösung 1:1000 oder die langsame intravenöse Injektion von Epinephrin 1 mg/ml (nach Vorschrift zu verdünnen) unter engmaschiger Kontrolle von EKG und Blutdruck. Der Patient sollte ins Krankenhaus eingewiesen, mindestens 12 bis 24 Stunden beobachtet und erst nach Abklingen der Symptome entlassen werden.
Selbst in solchen Fällen, wo es nur zur Schwellung der Zunge und keiner Atemnot kommt, sollten die Patienten beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend ist.
ACE-Hemmer führen bei Patienten schwarzer Hautfarbe öfter zu einem Angioödem als bei Patienten, deren Hautfarbe nicht schwarz ist.
Patienten mit Angioödem in ihrer Krankengeschichte, welches nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie in Zusammenhang steht, können ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem während einer ACE-Hemmer-Therapie haben (siehe Abschnitt 4.3).
Husten:
Während der Behandlung mit Bifril kann ein trockener, nicht-produktiver Husten auftreten, der nach Absetzen wieder verschwindet. ACE-Hemmer-induzierter Husten sollte als Teil einer Differenzialdiagnose von Husten in Erwägung gezogen werden.
Leberversagen:
ACE-Hemmer waren selten mit einem Syndrom assoziiert, das mit cholestatischer Gelbsucht beginnt und zu einer fulminanten Lebernekrose und (manchmal) zum Tod fortschreitet. Der Mechanismus dieses Syndroms ist noch nicht bekannt. Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie, die Gelbsucht oder erhöhte Werte von Leberenzymmarkern entwickeln, sollten die Behandlung abbrechen und eine geeignete medizinische Nachbehandlung erhalten.
Hyperkaliämie:
Eine Hyperkaliämie kann während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer auftreten.
Das Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie betrifft jene Patienten, die an Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus leiden oder jene, die als Begleittherapie kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhältige Salzersatzstoffe erhalten oder Patienten, die andere

Wirkstoffe einnehmen, die den Kaliumspiegel im Blut (z.B. Heparin) erhöhen. Sofern die gemeinsame Verabreichung der oben erwähnten Substanzen als geeignet erachtet wird, sollte dies mit einer häufigen Überwachung der Kaliumspiegel im Blut einhergehen (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Chirurgie/Anästhesie:

ACE-Hemmer können während einer größeren Operation oder Anästhesie einen Blutdruckabfall oder sogar einen hypotonischen Schock hervorrufen, da sie die der kompensatorisch untergeordneten Renin-Freisetzung Angiotensin-II-Bildung blockieren. Wenn es nicht möglich ist, auf den ACE-Hemmer zu verzichten, sollten Gefäß- und Plasmavolumen sorgfältig kontrolliert werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie:

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Ausflussbehinderung der linken Herzkammer mit Vorsicht angewendet werden.

Neutropenie/Agranulocytose:

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Das Risiko einer Neutropenie scheint Dosis-, Typ- und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig zu sein. Eine Neutropenie ist bei unkomplizierten Patienten selten, kann jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufiger auftreten, insbesondere wenn diese mit einer Kollagenose einhergeht, wie z. B. systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie bzw. bei einer Therapie mit Immunsuppressiva, bei Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser erschwerenden Faktoren. Manche dieser Patienten entwickelten schwerwiegende Infektionen, die in manchen Fällen auf eine intensive Therapie mit Antibiotika nicht ansprachen.

Wenn Zofenopril bei solchen Patienten verwendet wird, ist es ratsam die Leukozytenzahl und das Differenzialblutbild vor Therapiebeginn mit Zofenopril und alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate zu bestimmen und in periodischen Abständen danach. Während der Behandlung sollten alle Patienten angewiesen werden, jegliche Anzeichen einer Infektion zu melden (z.B. Halsentzündung, Fieber), wenn ein Differenzialblutbild mit Leukozytenzahl erstellt werden sollte. Zofenopril und Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) sollten abgesetzt werden, wenn Neutropenie (Neutrophile Granulozyten weniger als 1000/mm^3) festgestellt oder vermutet wird.

Sie ist nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel.

Psoriasis:

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Schuppenflechte mit Vorsicht angewendet werden.

Proteinurie:

Proteinurie kann insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung oder bei relativ hohen Dosen von ACE-Hemmern vorkommen. Bei Patienten mit vorhergehender Nierenerkrankung sollte der Proteinanteil im Harn (vom ersten Morgenharn mit Teststäbchen) vor der Behandlung und in periodischen Abständen danach bestimmt werden.

Diabetiker:

Die Glykämiespiegel sollten bei Diabetikern, die zuvor mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt worden sind, innerhalb des ersten Therapiemonats mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium:

Die Kombination von Lithium und Bifril wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnit 4.5).

Ethnische Zugehörigkeit:

So wie bei anderen ACE-Hemmern auch kann bei Zofenopril die Wirksamkeit in der Blutdrucksenkung bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe geringer ausfallen als bei Menschen, deren Hautfarbe nicht schwarz ist.

ACE-Hemmer rufen bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe öfter ein Angioödem hervor als bei Menschen, deren Hautfarbe nicht schwarz ist.

Schwangerschaft:

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die

Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Andere:

Diese Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht zu empfehlende Kombinationen

Kaliumsparende Diuretika oder Kalium: ACE-Hemmer verringern den renalen Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika, z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid, Kalium-Zusätze oder Kalium-enthaltende Elektrolyte können zum Anstieg von Kalium im Blut führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung auf Grund einer diagnostizierten Hypokaliämie dennoch indiziert ist, sollte sorgfältig und unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels und EKGs vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.4).

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren:

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika):

Eine vorhergehende Behandlung mit hoch-dosierten Diuretika kann in einem Volumenmangel und einem Hypotonie-Risiko nach Einleitung der Therapie mit Zofenopril resultieren (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, Erhöhung von Volumen- oder Salzaufnahme oder durch die Einleitung der Therapie mit niedrigen Dosen Zofenopril vermindert werden.

Lithium: Während der gemeinsamen Verabreichung von Lithium mit ACE-Hemmern wurde von einem reversiblen Anstieg der Lithiumspiegel im Serum und der Toxizität berichtet. Die gemeinsame Verabreichung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und das bereits erhöhte Risiko einer Lithiumtoxizität mit ACE-Hemmern weiter erhöhen.

Aus diesem Grund wird Bifril in Verbindung mit Lithium nicht empfohlen, und der Lithiumspiegel im Serum sollte sorgfältig überwacht werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung notwendig erscheint.

Gold:

Nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation, die Flush, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie inkludieren welche sehr schwer ausfallen können) nach der Injektion von injizierbarem Gold (z.B. Natrium-Aurothiomalat) wurden von Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie häufiger berichtet.

Narkosemittel: ACE-Hemmer können die blutdrucksenkende Wirkung gewisser Narkosemittel verstärken.

Betäubungsmittel/Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Barbiturate: Orthostatische Hypotonie kann auftreten.

Andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z.B. Beta-Rezeptorenblocker, Alpha-Rezeptorenblocker Calciumantagonisten): Es kann zu einer additiven oder verstärkten hypotensiven Wirkung kommen. Die Behandlung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren sollte mit Vorsicht durchgeführt werden.

Cimetidin: Kann das Risiko eines akuten Blutdruckabfalls erhöhen.

Ciclosporin: Erhöhtes Risiko von Nierenfunktionsstörungen bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern.

Allopurinol, Procainamid, Zytostatika oder Immunsuppressiva: Erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen. Daten von anderen ACE-Hemmern weisen auf ein erhöhtes Leukopenie-Risiko bei gleichzeitiger Anwendung hin.

Antidiabetika: Selten können ACE-Hemmer die Blutglucose-reduzierenden Effekte von Insulin und oralen Antidiabetika wie Sulphonylharnstoffe bei Diabetikern verstärken. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Dosis des Antidiabetikums während der gemeinsamen Behandlung mit ACE-Hemmern zu reduzieren.

Hämodialyse mit high-flux-Dialysemembranen: Erhöhtes Risiko für anaphylaktoide Reaktionen bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern.

Zytostatika oder Immunsuppressiva, systemische Kortikoide oder Procainamid: Möglicherweise erhöhtes Risiko einer Leukopenie bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern.

Weitere zu berücksichtigende Wechselwirkungen bei der gemeinsamen Verabreichung

Nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel (NSAR; inklusive ASS ≥ 3g/Tag): Die Anwendung nicht-steroidaler entzündungshemmender Mittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verringern. Weiterhin wurde berichtet, dass NSAR und ACE-Hemmer eine zusätzliche Wirkung auf die Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels haben können und die Nierenfunktion verringert sein kann. Diese Effekte sind grundsätzlich reversibel und treten insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. In seltenen Fällen kann es zu akutem Nierenversagen kommen; speziell bei Patienten mit bereits beeinträchtigter Nierenfunktion wie ältere oder dehydrierte Personen.
Antazida: Vermindern die Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern.
Sympathomimetika: Können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verringern; Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die gewünschte Wirkung eintritt.
Nahrungsmittel: Können die Geschwindigkeit, aber nicht das Ausmaß der Resorption von Zofenopril-Calcium verringern.
Zusätzliche Information
Direkte klinische Daten zu Wechselwirkungen von Zofenopril mit Arzneimitteln, die über Cytochrom-P-Enzyme verstoffwechselt werden, liegen nicht vor. In-vitro-Studien zum Metabolismus von Zofenopril zeigten jedoch keine Hinweise auf eventuelle Wechselwirkungen dieser Art.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgesetzt und, falls notwendig, mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft fötotoxisch wirkt (verringerte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann. (Siehe Abschnitt 5.3.) Sollte eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimester der Schwangerschaft stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Stillzeit:
Da keinerlei Informationen über die Anwendung von Bifril während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Bifril nicht empfohlen, und alternative Behandlungen mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil während der Stillzeit sind zu bevorzugen, insbesondere beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Studien über Auswirkungen von Bifril auf die Fahrtauglichkeit. Beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen sollte daran gedacht werden, dass gelegentlich Schwäche, Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle zeigt alle Nebenwirkungen, die während der klinischen Praxis an mit Bifril behandelten Patienten berichtet wurden. Sie sind nach Körpersystem und nach Häufigkeit unter Anwendung der folgenden Definition aufgelistet: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1000, ≤1/100); selten (≥1/10000, ≤1/1000), sehr selten (≤1/10000).
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit/Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Hautausschlag
Selten: Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

gelegentlich: Asthenie

Die folgenden Nebenwirkungen sind in Zusammenhang mit einer Behandlung mit ACE-Hemmern aufgetreten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Bei manchen Patienten kann Agranulozytose oder Panzytopenie auftreten.

Es gibt Berichte von hämolytischer Anämie bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten Depression, Stimmungsumschwung, Schlafstörungen, Verwirrtheitszustände

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich Parästhesien, Dysgeusie und Gleichgewichtsstörungen

Augenerkrankungen

Selten Verschwommensehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten Tinnitus

Herzerkrankungen

Individuelle Fälle von Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt wurden bei ACE-Hemmern in Verbindung mit niedrigem Blutdruck berichtet.

Gefässerkrankungen

Schwerwiegende Hypotonie ist nach Initialgabe oder Dosiserhöhung der Therapie aufgetreten. Dies tritt speziell bei gewissen Risikogruppen auf (siehe “Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Im Zusammenhang mit Hypotonie gab es Symptome wie Schwindel, Schwächegefühl, Visusverminderung selten mit Bewusstseinsstörungen (Synkope).

Selten trat Flush auf.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten wurde über Atemnot, Sinusitis, Rhinitis, Glossitis, Bronchitis und Bronchospasmus berichtet. ACE-Hemmer wurden mit dem Auftreten eines angioneurotischen Ödems bei einer kleinen Gruppe von Patienten in Zusammenhang gebracht, wobei Gesicht und oropharyngeale Gewebe involviert waren. In einzelnen Fällen angioneurotischer Ödeme waren die oberen Luftwege betroffen, was zu schwerwiegenden Atemwegsobstruktionen geführt hat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich können Bauchschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung und Mundtrockenheit auftreten.

Einzelne Fälle von Pankreatitis und Ileus wurden in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beschrieben.

Sehr selten sind Dünndarmangioödeme.

Leber- und Gallenerkrankungen

Einzelne Fälle von cholestatischem Ikterus und Hepatitis wurden in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beschrieben.

Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich treten allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Psoriasis-ähnliche Effloreszenzen und Alopezie auf. Diese Erscheinungen können mit Fieber, Myalgie, Arthralgie, Eosinophilie und/oder erhöhten ANA-Titern einhergehen.

Selten wird vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose) beobachtet.

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich kann es zu Myalgien kommen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Niereninsuffizienz kann vorkommen oder verstärkt werden. Über akutes Nierenversagen ist berichtet worden (siehe “Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Selten treten Miktionsstörungen auf.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten periphere Ödeme und Brustschmerzen.

Untersuchungen

Erhöhungen des Blutharnstoff- und Kreatininspiegels, welche nach Absetzen reversibel sind, können auftreten, insbesondere bei bestehender Niereninsuffizienz, schwerer Herzinsuffizienz und renovaskulärer Hypertonie.

Bei einigen Patienten wurden Abnahmen von Hämoglobin, Hämatokrit, der Blutplättchenzahl und der weißen Blutzellen beobachtet.
Ebenso wurde über Erhöhungen der Serumspiegel von Leberenzymen und Bilirubin berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome von Überdosierung sind schwere Hypotonie, Schock, Benommenheit, Bradykardie, Störungen im Elektrolythaushalt und Nierenversagen.
Nach Einnahme einer Überdosis sollte der Patient unter strenge Kontrolle gestellt und vorzugsweise in eine Intensivstation gebracht werden. Serum-Elektrolyte und Kreatinin sind häufig zu kontrollieren. Therapeutische Maßnahmen hängen von der Art und Schwere der Symptome ab. Wenn die Einnahme unmittelbar zuvor erfolgte, können resorptionsvermindernde Maßnahmen wie Magenspülung und Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat eingeleitet werden. Bei akutem Blutdruckabfall sollte der Patient in Schocklage gebracht werden; eine adäquate Anwendung von Volumenexpandern und/oder Behandlung mit Angiotensin II ist zu erwägen. Bradykardie oder ausgeprägte vagale Reaktionen sollten durch Verabreichung von Atropin behandelt werden. Die Anwendung eines Schrittmachers ist in Betracht zu ziehen. ACE-Hemmer sind dialysierbar, jedoch ist die Anwendung von high-flux-Polyacrylnitril-Membranen zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, ATC-Code: C09AA15
Die Wirksamkeit von Bifril bei Hypertonie und akutem Myokardinfarkt beruht in erster Linie auf der Hemmung des Plasmarenin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die ACE-Hemmung (Ki 0,4 nM in Kaninchenlunge für das Argininsalz von Zofenoprilat) führt zu verringertem Angiotensin II im Plasma, was wiederum zu verminderter vasopressorischer Aktivität und zu reduzierter Aldosteron-Sekretion führt. Obgleich letztgenannte Verringerung nicht groß ist, kann ein leichter Anstieg der Kaliumkonzentration sowie ein Natrium- und Flüssigkeitsverlust auftreten. Die Aufhebung der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion führt zu einer Erhöhung der Plasmarenin-Aktivität.
Nach Gabe oraler Einzeldosen von 30 mg bzw. 60 mg Zofenopril-Calcium ist die Plasma-ACE-Aktivität nach 24 Stunden um 53,4% bzw. um 74,4% reduziert.
Die Hemmung von ACE führt zu einer erhöhten Aktivität des zirkulären und lokalen Kallikrein-Kinin-Systems, das zu einer peripheren Gefäßdilatation durch Aktivierung des Prostaglandinsystems beiträgt. Möglicherweise trägt dieser Mechanismus zur blutdrucksenkenden Wirkung von Zofenopril-Calcium bei und ist für einige Nebenwirkungen verantwortlich.
Bei Patienten mit Bluthochdruck führt die Verabreichung von Bifril im Liegen und Stehen gleichermaßen zu einer Reduzierung des Blutdruckes, ohne kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz. Der mittlere periphere Gefäßwiderstand nimmt nach Bifril-Gabe ab.
Bei einigen Patienten wird eine optimale Blutdrucksenkung erst nach einigen Wochen erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung bleibt während einer Langzeittherapie erhalten.
Plötzlicher Abbruch der Therapie geht nicht mit einem schnellen Anstieg des Blutdruckes einher. Derzeit gibt es keine Daten zur Wirkung von Bifril auf die Morbidität und Mortalität von Hypertonie-Patienten.
Obgleich die blutdrucksenkende Wirkung in allen untersuchten Rassen beobachtet wurde, haben schwarze Hypertoniepatienten (gewöhnlich eine Niedrig-Renin-hypertonische Population) eine niedrigere durchschnittliche Ansprechrate gegenüber einer ACE-Hemmer-Monotherapie als nicht schwarze Patienten. Dieser Unterschied verschwindet, wenn ein Diuretikum verabreicht wird.
Die klinische Wirkung, die sich aus der frühen Anwendung von Bifril nach einem Myokardinfarkt ergibt, kann mit vielen weiteren Effekten verbunden sein. So kommt es zur Verminderung des Plasmaspiegels von Angiotensin II (auf diesem Weg wird der Vorgang des ventrikulären Remodelling begrenzt, der einen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung des Infarktpatienten haben kann) und der Erhöhung der Plasma-/Gewebe-Konzentrationen von vasodilatierenden Substanzen des

Prostaglandin-Kinin-Systems.
An 1556 Patienten mit anteriorem Myokardinfarkt, die keine thrombolytische Therapie erhalten hatten, wurde eine randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie mit Zofenopril durchgeführt. Die Behandlung wurde innerhalb von 24 Stunden begonnen und über 6 Wochen fortgesetzt. Die Inzidenz für den primären kombinierten Parameter (schwere Herzinsuffizienz und/oder Tod innerhalb von 6 Wochen) wurde in der mit Zofenopril behandelten Gruppe verringert (Zofenopril 7,1%, Placebo 10,6%). Nach einem Jahr war die Überlebensrate in der Zofenopril-Gruppe höher.

Weitere Information

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zofenopril-Calcium ist ein Prodrug, da die aktive Komponente die aus der Thioester-Hydrolyse hervorgehende freie Thiol-Verbindung Zofenoprilat ist.

Resorption:

Zofenopril-Calcium wird nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert und unterliegt einer nahezu vollständigen Umwandlung zu Zofenoprilat. Maximale Blutspiegel werden 1,5 Stunden nach Applikation erreicht. Die Einzeldosiskinetik verläuft im Dosisbereich von 10-80 mg Zofenopril- Calcium linear. Nach Verabreichung von 15-60 mg Zofenopril-Calcium über 3 Wochen trat keine Akkumulation auf. Nahrungsaufnahme verringert die Geschwindigkeit, aber nicht das Ausmaß der Resorption. Die AUCs von Zofenoprilat sind vor und nach Nahrungsaufnahme nahezu identisch.

Verteilung:

Nahezu 88% der ex-vivo gemessenen zirkulierenden Radioaktivität aus einer radioaktiv markierten Dosis Zofenopril-Calcium ist an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 96 Liter.

Biotransformation:

Acht Metaboliten, 76% der Urinradioaktivität, wurden nach einer radioaktiv markierten Dosis Zofenopril-Calcium im menschlichen Urin identifiziert. Der Hauptmetabolit ist Zofenoprilat (22%), der anschließend über verschiedene Stoffwechselwege, einschließlich Glukuronid-Konjugation (17%), Zyklisierung und Glukuronid-Konjugation (13%), Zystein-Konjugation (9%) und S-Methylierung der Thiolgruppe (8%) metabolisiert wird. Zofenoprilat hat eine Halbwertszeit von 5,5 h; die Gesamtkörper-Clearance nach oraler Einnahme von Zofenopril-Calcium beträgt 1300 ml/min.

Elimination:

Intravenös verabreichtes radioaktiv markiertes Zofenoprilat wird zu 76% im Urin und zu 16% mit den Faeces ausgeschieden, während oral verabreichtes radioaktiv markiertes Zofenopril-Calcium zu 69% mit dem Urin und zu 26% mit den Faeces ausgeschieden wird, was auf zwei Eliminationswege (Niere und Leber) hinweist.

Pharmakokinetik bei älteren Menschen:

Bei älteren Menschen mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pharmakokinetik bei Nierenfunktionsstörungen:

Ein Vergleich wichtiger pharmakokinetischer Parameter von Zofenoprilat ergab, dass nach oraler

Gabe von radioaktiv markiertem Zofenopril-Calcium Patienten mit leichter Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance zwischen 45 und 90 ml/min) Zofenopril aus dem Körper ebenso schnell eliminieren wie Patienten mit normaler Kreatinin-Clearance (> 90 ml/min).
Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenschädigung (7-44 ml/min) ist die Ausscheidungsrate auf etwa 50% des Normalwertes reduziert. Daraus ergibt sich, dass diesen Patienten die Hälfte der gewöhnlichen Anfangsdosis Bifril verabreicht werden sollte.
Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung mit Hämo- bzw. Peritonealdialyse ist die Ausscheidungsrate auf 25% reduziert. Daraus resultiert, dass diese Patienten ein Viertel der üblichen Anfangsdosis Bifril erhalten sollten.
Pharmakokinetik bei Leberfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit leichten bis mittleren Leberfunktionsstörungen, denen Einzeldosen von radioaktiv markierten Zofenopril-Calcium gegeben wurden, stimmten C_{max}- und T_{max}-Werte für Zofenoprilat mit denen normaler Probanden überein. Jedoch lagen die AUC-Werte bei Zirrhose-Patienten doppelt so hoch wie bei normalen Probanden, so dass Patienten mit leichten bis mittleren Leberfunktionsstörungen die Hälfte der gewöhnlichen Anfangsdosis Bifril gegeben werden sollte.
Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Zofenopril oder Zofenoprilat vor; aus diesem Grunde ist Zofenopril bei diesen Patienten kontraindiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung, die an drei Säugetierarten durchgeführt wurden, traten vor allem die für ACE-Hemmer typischen Wirkungen auf. Dazu gehören ein Abfall der Erythrozyten-Parameter, eine Erhöhung von Harnstickstoff im Serum, eine Verringerung des Herzgewichtes und eine Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen. Diese Veränderungen wurden bei Dosen beobachtet, die weit über den für den Menschen empfohlenen Maximaldosen liegen. In einer Toxizitätsstudie am Hund traten nach wiederholter oraler Gabe in hohen Dosisbereichen speziesspezifische immunologisch vermittelte Blutdyskrasien auf.
In einer einjährigen oralen Studie zur chronischen Toxizität bei Affen konnte keine signifikante Veränderung der Cytochrom-P450-Enzymaktivität festgestellt werden.
In Reproduktionstoxizitäts-Studien verursachte Zofenopril eine dosisabhängige Verminderung der Wachstumsrate bei der Nachkommenschaft sowie Nephrotoxizität und verminderte postnatale Lebensfähigkeit bei Dosen von 90 und 270 mg/kg in der F1-Generation. Die Behandlung mit Zofenopril während der Schwangerschaft führte zu fetalen Entwicklungsstörungen bei der Nachkommenschaft der Ratte und ebenso zur embryonalen und fetalen Toxizität beim Kaninchen, allerdings ausschließlich bei maternal toxischen Dosen.
Genotoxizitätsstudien zeigten, dass Zofenopril weder mutagen noch klastogen ist.
An Mäusen und Ratten durchgeführte Kanzerogenitätsstudien ergaben keinen Hinweis auf Kanzerogenität. Ein vermehrtes Auftreten von Hodenatrophie kam nur in der Studie bei der Maus vor. Die klinische Signifikanz ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Mikrokristalline Cellulose,
Lactose-Monohydrat,
Croscarmellose Natrium,
Magnesiumstearat,
hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid.
Hülle:
Hypromellose,
Titandioxid (E 171),
Macrogol 400,
Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister PVDC/PVC/Aluminium oder Aclar/Aluminium in Packungsgrößen zu:
Bifril 7,5 mg-Filmtabletten:
12, 14, 15, 28, 30, 48, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 90, 100 Filmtabletten.

Bifril 15 mg-Filmtabletten:
12, 14, 15, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 90, 100 Filmtabletten.
Bifril 30 mg-Filmtabletten:
7, 14, 15, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 90 oder 100 Filmtabletten.
Bifril 60 mg-Filmtabletten:
14, 15, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 90, 100 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. Zulassungsnummer

1–22938

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. März 1999 / 30. Juli 2008.

10. Stand der Information

Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:

Packung mit 30 Filmtabletten.