

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zofenil® Plus Filmtabletten
30 mg/12,5 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 28,7 mg Zofenopril als 30 mg Zofenopril-Calcium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 56,20 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Pastellrote, runde, leicht bikonvexe Tabletten von 9 mm mit Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie.

Diese fixe Dosis-Kombination ist für Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend durch Zofenopril allein kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Eine Dosisstufung mit den Einzelkomponenten (d. h. Zofenopril und Hydrochlorothiazid) wird vor dem Wechsel auf die fixe Dosiskombination empfohlen.

Wenn es als klinisch sinnvoll erscheint, kann der direkte Wechsel von der Monotherapie auf die fixe Kombination erwogen werden.

Patienten ohne Flüssigkeits- oder Salzmenge

Die übliche wirksame Dosis beträgt eine Tablette einmal täglich.

Patienten mit Verdacht auf Flüssigkeits- oder Salzmenge

Die Anwendung von Zofenil Plus wird nicht empfohlen.

Ältere Menschen (über 65 Jahre)

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

Bei älteren Menschen mit verringerter Kreatinin-Clearance (< 45 ml/min) wird die Anwendung von Zofenil Plus nicht empfohlen.

Die Kreatinin-Clearance kann aus der Serumkreatininkonzentration nach der folgenden Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden:

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zofenil Plus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung und Dialyse

Bei Bluthochdruckpatienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 45 ml/min) kann die gleiche Dosierung von Zofenil Plus als tägliche Einmalgabe wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion angewendet werden.

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Zofenil Plus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei dialysepflichtigen Bluthochdruckpatienten wird die Anwendung von Zofenil Plus nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Bei Bluthochdruckpatienten mit leichter bis mittlerer Leberfunktionsstörung, bei denen die Dosis von 30 mg Zofenopril allein erreicht wurde, kann das gleiche Dosierungsregime wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion eingesetzt werden.

Bei Bluthochdruckpatienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Zofenil Plus nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zofenil Plus sollte einmal täglich, mit oder ohne Nahrung, eingenommen werden.

Um das Schlucken zu erleichtern, können die Tabletten in zwei Teile gebrochen werden und beide Hälften hintereinander zum verordneten Einnahmezeitpunkt geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Überempfindlichkeit gegen Zofenopril oder andere ACE-Hemmer
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamidabkömmlinge
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- angioneurotisches Ödem in Verbindung mit ACE-Hemmern in der Anamnese
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie: Die Behandlung mit Zofenil Plus darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5)
- angeborenes/idiopathisches angioneurotisches Ödem
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance < 30 ml/min)
- Nierenarterienstenose (beidseitig oder einseitig bei Einzelniere)

- Die gleichzeitige Anwendung von Zofenil Plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zofenopril

Hypotonie

Wie auch bei anderen ACE-Hemmern und Diuretika, kann Zofenil Plus zu einem ausgeprägten Blutdruckabfall speziell nach der ersten Dosis führen; eine symptomatische Hypotonie wird bei hypertensiven Patienten allerdings nur selten beobachtet. Sie tritt häufiger bei Patienten auf, die an Flüssigkeits- und Elektrolytmangel aufgrund von Diuretikatherapie, salzreicher Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen leiden oder bei solchen, die unter einer schweren Renin-abhängigen Hypertonie leiden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Die symptomatische Hypotonie wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz beobachtet. Dies trifft eher auf Patienten mit einem höheren Grad an Herzinsuffizienz zu, wie es eine hochdosierte Therapie mit Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder funktionell eingeschränkte Nierenfunktion zeigen.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer symptomatischen Hypotonie sollte die Behandlung unter strenger medizinischer Kontrolle, vorzugsweise im Krankenhaus, mit niedrigen Dosen und unter vorsichtiger Dosissteigerung begonnen werden. Die Behandlung mit Diuretika sollte, falls möglich, zeitlich unterbrochen werden, wenn mit der Therapie mit Zofenil Plus 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 Blutdruckabfall auftritt, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Volumenersatz durch intravenös zugeführte physiologische Kochsalzlösung kann gegebenenfalls erforderlich werden. Das Auftreten einer Hypotonie nach Initialdosis schließt jedoch nach wirksamem Management eine spätere vorsichtige Dosisanpassung jedes Bestandteils des Arzneimittels nicht aus.

Patienten mit renovaskulärer Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypertonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder der Stenose einer Arterie zu einer einzelnen funktionierenden Niere mit ACE-Hemmern behandelt werden. Diuretikabehandlung kann ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Der Verlust der Nierenfunktion kann auch ohne deutliche Veränderung des Serumkreatinins eintreten, sogar bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter strenger medizinischer Kontrolle mit niedrigen Dosen, unter vorsichtiger Dosissteigerung und Kontrolle der Nierenfunktion begonnen werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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 der einzelnen Bestandteile erforderlich. Die Nierenfunktion sollte während der ersten Therapiewochen engmaschig kontrolliert werden.

Dialysepatienten

Patienten, die mit Hilfe von Polyacrylonitril-high-flux-Dialysemembranen (z. B. AN 69) dialysiert werden und mit ACE-Hemmer behandelt werden, neigen zu anaphylaktoiden Reaktionen, wie Gesichtsschwellung, Rötung, Blutdruckabfall und Atemnot innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Hämodialyse. Es wird empfohlen, eine andere Dialysemembran oder ein anderes Antihypertonikum zu verwenden.

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Zofenopril bei Myokardinfarkt-Patienten unter Hämodialysebehandlung noch nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Patienten unter LDL-Apherese

Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, die sich einer LDL-Apherese mit Dextransulfat unterziehen, kann es zu anaphylaktoiden Reaktionen kommen, die ähnlich sind wie jene, die bei Patienten beobachtet wurden, die mit High-flux-Membranen dialysiert werden (siehe oben). Es wird empfohlen, bei diesen Patienten ein Antihypertonikum einer anderen Substanzklasse anzuwenden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie oder nach Insektenstichen

In seltenen Fällen wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie während einer Desensibilisierungstherapie (z. B. mit Insektengiften) oder nach Insektenstichen lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Bei diesen Patienten wurden diese Reaktionen durch vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vermieden, sie traten aber bei versehentlicher Wieder-Verabreichung erneut auf. Daher sollte man Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und eine Desensibilisierungstherapie erhalten, mit Vorsicht behandeln.

Nierentransplantation

Zur Anwendung von Zofenil Plus bei Patienten, denen vor Kurzem eine Niere transplantiert worden ist, liegen keine Erfahrungen vor. Daher ist die Anwendung bei Transplantatempfängern nicht zu empfehlen.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen grundsätzlich nicht auf Antihypertonika an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher ist die Anwendung von Zofenopril nicht zu empfehlen.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Am häufigsten können während der ersten Behandlungswochen bei Patienten, die mit

ACE-Hemmern behandelt werden, Angioödem im Gesicht, an den Extremitäten, Lippen, Schleimhäuten, an der Zunge, der Glottis und/oder im Larynxbereich auftreten. In seltenen Fällen können sich jedoch auch nach Langzeitbehandlung mit einem ACE-Hemmer schwere Angioödem entwickeln. Die Behandlung mit ACE-Hemmern sollte sofort abgebrochen und mit einem Wirkstoff aus einer anderen Substanzklasse von Antihypertonika fortgesetzt werden.

Angioödem 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 Adrenalin-Lösung 1:1000 oder die langsame intravenöse Injektion von Adrenalin 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 vollständigem Abklingen der Symptome entlassen werden.

Jedoch auch in solchen Fällen, wo es nur zu einer Schwellung der Zunge kommt und keine Atemnot herrscht, ist Beobachtung angebracht, da möglicherweise die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikoiden nicht ausreichend ist.

ACE-Hemmer verursachen eine höhere Rate an Angioödem bei Patienten schwarzer Hautfarbe als bei solchen, deren Hautfarbe nicht schwarz ist.

Patienten mit Angioödem in ihrer Krankheitsgeschichte können, ungeachtet einer Therapie mit ACE-Hemmern, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angioödem während der Behandlung mit ACE-Hemmern haben (siehe 4.3 Gegenanzeigen).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Zofenil Plus begonnen werden. Eine Behandlung mit Zofenil Plus darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Husten

Während der Behandlung mit ACE-Hemmern kann ein trockener, nicht-produktiver Husten auftreten, der nach Absetzen wieder verschwindet. ACE-Hemmer induzierter Husten sollte bei der Differenzialdiagnose des Hustens in Erwägung gezogen werden.

Leberversagen

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und sich in schnell ausbreitender Lebernekrose und

(manchmal) Tod fortsetzt. Der Mechanismus dieses Syndroms wird nicht verstanden. Patienten, die ACE-Hemmer erhalten und eine Gelbsucht entwickeln oder eine bedeutende Erhöhung der Leberenzyme aufweisen, sollten die ACE-Hemmer-Therapie abbrechen und einem geeigneten medizinischen Follow-up unterzogen werden.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (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 hypotonen Schock hervorrufen, nachdem sie zusätzlich zur inhibierten Angiotensin-II-Bildung kompensatorisch die Renin-Freisetzung 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 und bei kardiogenem Schock und hämodynamisch signifikanter Obstruktion vermieden werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Das

Risiko einer Neutropenie scheint Dosis-, Typ- und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig zu sein. Sie wird selten bei unkomplizierten Patienten beobachtet, 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, einer Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren. Einige dieser Patienten entwickelten schwerwiegende Infektionen, die in wenigen Fällen nicht auf eine intensive antibiotische Therapie ansprachen. Wenn Zofenopril bei solchen Patienten angewendet wird, ist es ratsam, das weiße Blutbild und das Differenzialblutbild vor Therapiebeginn zu erheben sowie in der Folge alle 2 Wochen während der ersten 3 Behandlungsmonate mit Zofenopril und danach in regelmäßigen Abständen. Während der Behandlung sollten alle Patienten angehalten werden, jedes Anzeichen einer Infektion (z. B. Halsschmerzen, Fieber) zu berichten, wenn ein weißes Differenzialblutbild durchgeführt werden sollte. Zofenopril und andere Begleitmedikationen (siehe Abschnitt 4.5) sollten beim Auftreten einer Neutropenie (Neutrophile unter $1.000/\text{mm}^3$) oder beim Verdacht darauf abgesetzt werden. 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. Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung sollten vor der ersten Behandlung eine Eiweißbestimmung im Harn durchführen (Messstreifen für den ersten Morgenurin) sowie in regelmäßigen Abständen danach.

Diabetische Patienten

Die Blutzuckerspiegel sollten bei diabetischen Patienten, die zuvor mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer streng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Die Kombination von Lithium und Zofenil Plus wird generell nicht empfohlen.

Ethnische Unterschiede

Wie auch bei anderen ACE-Hemmern kann Zofenopril bei Schwarzen möglicherweise weniger wirksam den Blutdruck senken als bei Nichtschwarzen.

ACE-Hemmer verursachen eine höhere Rate von Angioödemem bei Schwarzen als bei Nichtschwarzen.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für

Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Nierenkrankheit können Thiazide eine Azotämie steigern. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Wirkungen dieses Wirkstoffes entstehen. Wenn die Einschränkung der Nierenfunktion eindeutig weiter fortschreitet, wie dies durch das Ansteigen von Nicht-eiweiß-Stickstoff angezeigt wird, wird eine sorgfältige Neubewertung der Therapie nötig, wobei ein Absetzen der diuretischen Therapie in Betracht gezogen werden sollte.

Leberfunktionsstörung

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung vorsichtig angewendet werden, da geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichtes ein Leberkoma verursachen können.

Stoffwechsel- und endokrine Wirkungen

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen antidiabetischen Mitteln kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann während einer Therapie mit Thiaziden manifest werden.

Eine diuretische Therapie mit Thiaziden kann zu einem Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel führen. Die Therapie mit Thiaziden kann bei bestimmten Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht fördern.

Elektrolytungleichgewicht

Wie bei allen Patienten, die eine diuretische Therapie erhalten, sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Abständen durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können ein Flüssigkeits- und Elektrolytungleichgewicht (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnsignale eines Flüssigkeits- und Elektrolytungleichgewichtes sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Rastlosigkeit, Muskelschmerzen oder Krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl sich unter der Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Therapie mit Zofenopril die Diuretika-induzierte Hypokaliämie abschwächen. Das Risiko einer Hypokaliämie ist bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten unter schneller Diurese, bei Patienten, die eine inadäquate orale Elektrolytzufuhr erhalten sowie bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten, am größten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann eine gemilderte Form der Hyponatriämie bei ödematösen Patienten auftreten. Der Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht und erfordert üblicherweise keine Behandlung.

Thiazide können die Kalziumausscheidung im Urin herabsetzen und eine periodisch vorkommende leichte Erhöhung der Serum-Kalzium-Spiegel bewirken, auch wenn keine Störungen des Kalziumstoffwechsels bekannt sind. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Thiazide haben gezeigt, dass sie die Magnesiumausscheidung im Harn steigern, wodurch eine Hypomagnesiämie resultieren kann.

Lupus erythematodes

Der Ausbruch oder die Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter der Anwendung von Thiaziden berichtet.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytarem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen. Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die primäre Maßnahme ist, die Arzneimittelaufnahme so schnell wie möglich abubrechen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der

Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Zofenil Plus abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Dopinghinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Zofenil Plus kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Andere

Sensitivitätsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte auftreten.

Fälle von Photosensitivitätsreaktionen wurden bei der Behandlung mit Thiazid diuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn es zu Photosensitivitätsreaktionen während der Behandlung kommt, wird empfohlen, die Therapie zu beenden. Wird eine erneute Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, wird empfohlen, die der Sonne oder künstlichem UV-Licht ausgesetzten Hautareale zu schützen.

Zofenopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Ergänzend zu den Warnhinweisen für die Einzelkomponenten, sollte Folgendes beachtet werden:

Schwangerschaft

Zofenil Plus ist während des ersten Schwangerschaftsdrittens nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Unter Beachtung der Wirkung von Zofenopril und Hydrochlorothiazid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, sollte Zofenil Plus nicht an Patienten mit mäßig ausgeprägter bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) verabreicht werden.

Risiko einer Hypokaliämie

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid diuretikum schließt das Auftreten einer Hypokaliämie nicht aus. Eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels sollte durchgeführt werden.

Galactoseintoleranz, Lactase-Defizit, Glucose-Galactose-Malabsorption

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zofenil Plus nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zofenopril

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des

erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht zu empfehlende Kombinationen

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder andere Mittel, die das Serumkalium erhöhen

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Zofenopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Zofenopril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Zofenopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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

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 vorangegangene Behandlung mit hochdosierten Diuretika kann in einem Volumenverlust und der Gefahr einer Hypotonie resultieren, wenn eine Behandlung mit Zofenopril begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4). Die blutdrucksenkende Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums und Erhöhung des Volumens oder der Salzzufuhr oder durch Beginn der Therapie mit niedrig dosiertem Zofenopril reduziert werden.

Narkosemittel

ACE-Hemmer können die blutdrucksenkende Wirkung gewisser Narkosemittel verstärken.

Betäubungsmittel/trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Barbiturate
Orthostatische Hypotonie kann auftreten.

Andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, Alpha-Rezeptorenblocker, Kalziumantagonisten)

Es kann zu einem additiven blutdrucksenkenden Effekt oder einer Verstärkung kommen.

Die Behandlung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren sollte vorsichtig erfolgen.

Cimetidin

Kann das Risiko eines Blutdruckabfalls erhöhen.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Allopurinol, Procainamid, systemische Kortikosteroide, zytostatische oder immunsuppressive Substanzen

Erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern. Daten von anderen ACE-Hemmern weisen auf ein erhöhtes Leukopenie-Risiko bei gleichzeitiger Anwendung hin.

Antidiabetika

ACE-Hemmer können bei Diabetikern selten die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika, wie Sulfonylharnstoff, verstärken. In solchen Fällen kann es nötig sein, die Dosis des Antidiabetikums während einer gleichzeitigen Therapie mit ACE-Hemmern zu reduzieren.

Hämodialyse mit High-flux-Dialysemembranen

Erhöhtes Risiko für anaphylaktoide Reaktionen bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern.

Sympathomimetika

Können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verringern; Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, um zu gewährleisten, dass die gewünschte Wirkung erreicht wird.

Antazida

Vermindern die Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern.

Nahrungsmittel

Können die Geschwindigkeit, aber nicht das Ausmaß der Resorption von Zofenopril verringern.

Gold

Nitritoide Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation, einschließlich Flush, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die schwerwiegend sein können) wurden nach einer Verabreichung von injizierbarem Gold (z. B. Natrium-Aurothiomalat) bei Patienten mit einer ACE-Hemmer-Therapie öfter beobachtet.

Zusätzliche Information

CYP-Enzyme

Direkte klinische Daten zu Wechselwirkungen von Zofenopril mit Wirkstoffen, die über Cytochrom-P-Enzyme verstoffwechselt werden, liegen nicht vor. In-vitro-Studien zum Metabolismus von Zofenopril zeigten jedoch keine Hinweise auf eventuelle Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die über die CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Hydrochlorothiazid

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Colestyramin- und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch die Gegenwart von anionischen Austauschharzen beeinträchtigt. Einzeldosen sowohl von Colestyramin als auch von Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und verringern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %.

Sulfonamid-Diuretika sollten zumindest eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Medikationen verabreicht werden.

Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, stimulierende Laxanzien

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Hydrochlorothiazid kann es zu einem verstärkten Elektrolytverlust, besonders zu Hypokaliämie, kommen.

Kalziumsalze

Bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika kann es aufgrund einer herabgesetzten Exkretion zu erhöhten Serum-Kalzium-Spiegeln kommen.

Herzglykoside

Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie begünstigt das Auftreten einer Digitalis-induzierten Herzarrhythmie.

Arzneimittel, die mit Torsade de pointes im Zusammenhang stehen

Aufgrund der Gefahr einer Hypokaliämie sollte man Vorsicht walten lassen, wenn Hydrochlorothiazid gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht werden, wie z. B. einige Antiarrhythmika, einige Antipsychotika und andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie Torsade de pointes verursachen.

Den Blutdruck erhöhende Amine (z. B. Epinephrin)

Möglicherweise reduziertes Ansprechen auf den Blutdruck erhöhende Amine, jedoch nicht ausreichend, um deren Anwendung mit Hydrochlorothiazid auszuschließen.

Nicht-depolarisierende Skelettmuskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)

Möglicherweise gesteigertes Ansprechen auf das Muskelrelaxans bei gemeinsamer Anwendung mit Hydrochlorothiazid.

Amantadin

Thiazide können das Risiko von durch Amantadin verursachten Nebenwirkungen erhöhen.

Arzneimittel, die in der Therapie von Gicht eingesetzt werden (Probenecid, Sulfipyrazon, Allopurinol)

Eine Dosisanpassung von urikosurischen Arzneimitteln kann nötig sein, da Hydrochlorothiazid den Serumspiegel von Harnsäure anheben kann. Eine Steigerung der Dosis von Probenecid oder Sulfipyrazon kann nötig sein. Die gleichzeitige Verabreichung von Thiaziddiuretika kann das Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen auf Allopurinol verstärken.

Zusätzliche Information

Labortest-Wechselwirkungen: Thiazide können aufgrund ihrer Wirkung auf den Kalzium-

stoffwechsel mit Funktionstests der Nebenschilddrüse interferieren.

Zofenopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Ergänzend zu den Wechselwirkungen für die Einzelkomponenten, sollte Folgendes beachtet werden:

Nicht zu empfehlende Kombinationen

Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität sowie das bereits erhöhte Risiko einer Lithiumtoxizität mit ACE-Hemmern verstärken. Daher ist Zofenil Plus in Verbindung mit Lithium nicht zu empfehlen und eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Spiegel sollte durchgeführt werden, wenn die Kombination notwendig erscheint.

Klinische Chemie

Thiazide können die Serum-PBI-Spiegel (Protein Bound Iodine) ohne Anzeichen einer Schilddrüsenstörung absenken.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (einschließlich ASS \geq 3 g/Tag)

Die Anwendung nicht-steroidaler entzündungshemmender Mittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern und Diuretika verringern. Weiterhin wurde berichtet, dass NSAR und ACE-Hemmer eine zusätzliche Wirkung auf die Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels haben können, während hingegen die Nierenfunktion verringert sein kann. Diese Effekte sind grundsätzlich reversibel und treten insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf. Selten kann akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion, wie dies bei älteren oder dehydrierten Personen der Fall ist.

Alkohol

Verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid.

Trimethoprim

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Thiaziden mit Trimethoprim verstärkt das Risiko einer Hyperkaliämie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zofenopril und Hydrochlorothiazid

Unter Anbetracht der Einzelkomponenten dieses Kombinationsproduktes in Bezug auf eine Schwangerschaft, wird Zofenil Plus während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Zofenil Plus im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Zofenopril

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Trimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Zofenil Plus ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen, wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Zofenil Plus in der Stillzeit vorliegen, wird Zofenil Plus nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die

Anwendung von Zofenil Plus während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Zofenil Plus während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Es wurden keine Studien über Auswirkungen auf die Fahrtauglichkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen sollte daran gedacht werden, dass bisweilen Schwäche, Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien, in denen 597 Patienten zur Einnahme von Zofenopril plus Hydrochlorothiazid randomisiert wurden, wurden keine für diese Kombination besonderen Nebenwirkungen beobachtet. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren auf solche begrenzt, die zuvor mit Zofenopril-Calcium oder Hydrochlorothiazid berichtet worden waren. Das Auftreten von Nebenwirkungen stand in keinem Zusammenhang mit dem Geschlecht oder Alter der Patienten.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die nebenstehende Tabelle zeigt alle Nebenwirkungen, die während der klinischen Studien als zumindest wahrscheinlich-möglich mit der Zofenopril/Hydrochlorothiazid 30/12,5 mg-Behandlung in Zusammenhang stehend berichtet wurden. Sie sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit unter Anwendung der folgenden Definition aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zusätzliche Informationen zu den Einzelkomponenten:

Nebenwirkungen, die bekanntlich mit jeder Einzelkomponente in der Monotherapie auftreten, können während der Behandlung mit Zofenil Plus auftreten:

Zofenopril

Die häufigsten Nebenwirkungen, die typisch für die Behandlung mit ACE-Hemmern sind und die in klinischen Studien an mit Zofenopril behandelten Patienten aufgetreten sind, sind folgende:

Siehe Tabelle auf Seite 7

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit ACE-Hemmern beobachtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Bei wenigen Patienten wurde über Agranulozytose und Panzytopenie berichtet.

Es gibt Berichte von hämolytischer Anämie bei Patienten mit Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel.

Endokrine Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: gestörte antidiuretische Hormonsekretion

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen	Gelegentlich
	Bronchitis	Gelegentlich
	Pharyngitis	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie	Gelegentlich
	Hyperglykämie	Gelegentlich
	Hyperlipidämie	Gelegentlich
	Hypokaliämie	Gelegentlich
	Hyperkaliämie	Gelegentlich
	Hyperurikämie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Schläfrigkeit	Gelegentlich
	Synkope	Gelegentlich
	Hypertonie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Angina pectoris	Gelegentlich
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Myokardinfarkt	Gelegentlich
	Palpitationen	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Flush	Gelegentlich
	Hypotonie	Gelegentlich
	Hypertonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Dyspnoe	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich
	Dyspepsie	Gelegentlich
	Gastritis	Gelegentlich
	Gingivitis	Gelegentlich
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Bauchschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem	Gelegentlich
	Psoriasis	Gelegentlich
	Akne	Gelegentlich
	trockene Haut	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich
	Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Polyurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche	Gelegentlich
	grippeähnliche Erkrankung	Gelegentlich
	periphere Ödeme	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Untersuchungen	Anstieg des Kreatinins	Gelegentlich
	Leberfunktionstests anomal	Gelegentlich

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depressionen, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesien, Geschmacksstörungen, Gleichgewichtsstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommensehen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
	Schwäche	Gelegentlich

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus

Herzkrankungen

Einzelne Fälle von Tachykardie, Herzklopfen, Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt wurden von ACE-Hemmern bei Hypotonie berichtet.

Gefäßkrankungen

Nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung wurde akuter Blutdruckabfall beobachtet. Dies tritt insbesondere bei gewissen Risikogruppen auf (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). In Verbindung mit Hypotonie können Symptome, wie Schwindel, Schwächegefühl, Visusverminderung selten mit Bewusstseinsstörungen (Synkope) auftreten. Selten wurde über Flush berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten wurde über Atemnot, Sinusitis, Rhinitis, Glossitis, Bronchitis und Bronchospasmus berichtet. ACE-Hemmer wurden mit dem Ausbruch von angioneurotischen Ödemen bei einer kleinen Untergruppe von Patienten assoziiert, bei denen das Gesicht und das oropharyngeale Gewebe beteiligt waren. In einzelnen Fällen führte ein angioneurotisches Ödem unter Einbeziehung der oberen Luftwege zu schwerwiegenden Atemwegsobstruktionen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich können Bauchschmerzen, Diarrhö, Verstopfung und Mundtrockenheit auftreten.

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

Sehr selten wurde von Dünndarmangioödem berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich können allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Psoriasis-ähnliche Effloreszenzen und Alopezie auftreten. Diese

Erscheinungen können mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Eosinophilie und/oder erhöhten ANA-Titern einhergehen.

Selten wurde über vermehrtes Schwitzen berichtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich können Muskelschmerzen auftreten.

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 kam es zu Miktionsstörungen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten kam es zu erektiler Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten wurde über periphere Ödeme und Brustschmerzen berichtet.

Untersuchungen

Es können Erhöhungen der Blutharnstoff- und Plasmakreatininspiegel, die nach Absetzen reversibel sind, auftreten, insbesondere bei bestehender Niereninsuffizienz, schwerer Herzinsuffizienz und renovaskulärer Hypertonie.

Bei wenigen Patienten wurden verminderte Werte von Hämoglobin, Hämatokrit, Blutplättchen und Leukozytenzahl festgestellt.

Es wurde über Erhöhungen der Serumspiegel von Leberenzymen und Bilirubin berichtet.

Hydrochlorothiazid

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach Anwendung von Hydrochlorothiazid allein berichtet worden:

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufigkeit „nicht bekannt“: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarksversagen

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Anorexie, Dehydrierung, Gicht, Diabetes mellitus, metabolische Alkalose, Hyperurikämie, Ungleichgewicht des Elektrolythaushalts (einschließlich Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie), Hyperglykämie, Hyperamylasämie

Psychiatrische Erkrankungen

Apathie, Verwirrungszustände, Depression, Nervosität, Rastlosigkeit, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Krämpfe, Benommenheit, Koma, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie, Parese

Augenerkrankungen

Häufigkeit „nicht bekannt“: Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom

Gelbsehen, vorübergehend verschwommenes Sehen, Myopie (schwer), verminderter Tränenfluss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Vertigo

Herzkrankungen

Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen

Gefäßkrankungen

Orthostatische Hypotonie, Thrombose, Embolie, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Pneumonitis, interstitielle Lungenkrankheit, Lungenödem

Häufigkeit „sehr selten“: akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Magenreizung, Diarrhö, Verstopfung, Bauchschmerzen, paralytischer Ileus, Flatulenz, Speicheldrüsenentzündung, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Cholestatische Gelbsucht, Cholezystitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Pruritus, Purpura, Urtikaria, Photosensitivitätsreaktionen, Hautausschlag, kutaner Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis, toxisch epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelspasmen, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Funktionsstörung der Nieren, akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis, Glukosurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Erektile Dysfunktion

Zofenil® Plus Filmtabletten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie, Fieber, Fatigue, Durst

Untersuchungen

Veränderungen im Elektrokardiogramm, Anstieg des Cholesterins und der Triglyceride im Blut

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome von Überdosierung sind schwere Hypotonie, Schock, Benommenheit, Bradykardie, Störungen im Elektrolythaushalt und Nierenversagen.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch und supportiv. 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 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 können durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Die Anwendung von High-flux-Polyacrylnitril-Membranen ist zu vermeiden.

Die Überdosierung mit Hydrochlorothiazid geht als Folge einer übermäßigen Diurese mit einem Elektrolytmangel (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und einer Dehydrierung einher. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen und/oder Herzrhythmusstörungen führen, wenn die gleichzeitige Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika erfolgt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika; ATC-Code: C09B A15

Zofenopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Zofenil Plus ist ein Kombinationsprodukt, das eine fixe Dosis aus Zofenopril, einem Hemmer

des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), und Hydrochlorothiazid, einem Thiazid-Diuretikum, enthält. Beide Komponenten besitzen komplementäre Wirkmechanismen und üben einen additiven antihypertensiven Effekt aus. Zofenopril ist ein Sulphydril-ACE-Hemmer, der das Enzym blockiert, welches die Umwandlung von Angiotensin I in das vasokonstriktorische Peptid Angiotensin II katalysiert, was wiederum zu verminderter vasopressorischer Aktivität und zu reduzierter Aldosteron-Sekretion führt. Diese letztgenannte Verringerung kann zu einem Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum sowie zu einem Natrium- und Flüssigkeitsverlust führen. Die Aufhebung der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion führt zu einer Erhöhung der Plasminogen-Aktivität.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Zofenopril schreibt man primär der Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu. ACE ist identisch mit der Kinase II, einem Enzym, welches Bradykinin, ein potentes vasodilatierendes Peptid, abbaut, das bei der therapeutischen Wirkung von ACE-Hemmern eine Rolle zu spielen scheint.

Hydrochlorothiazid ist eine diuretische und antihypertensive Substanz. Es wirkt auf den distal-tubulären Mechanismus der Elektrolytückresorption der Niere. Hydrochlorothiazid erhöht die Natrium- und Chlorid-Ausscheidung in etwa gleichem Ausmaß. Die Natriurese kann mit einem gewissen Kalium- und Bicarbonat-Verlust einhergehen. Die gemeinsame Verabreichung von Zofenopril neigt anscheinend durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems dazu, den mit diesen Diuretika einhergehenden Kaliumverlust aufzuheben. Mit Hydrochlorothiazid beginnt die Diurese innerhalb von 2 Stunden, erreicht ihren Höhepunkt nach etwa 4 Stunden und dauert etwa 6 bis 12 Stunden an.

Weitere Informationen

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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs:

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23 – 1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68 – 4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7 – 2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0 – 4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7 – 10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gemeinsame Verabreichung von Zofenopril und Hydrochlorothiazid hat keine oder nur geringe Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von beiden Wirksubstanzen. Die Kombinationstablette ist bioäquivalent mit der gemeinsamen Verabreichung beider Einzelsubstanzen.

Zofenopril

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

Resorption

Zofenopril wird nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert und unterliegt einer nahezu vollständigen Umwandlung zu Zofenoprilat. Maximale Blutspiegel werden 1,5 Stunden nach oraler Verabreichung von Zofenopril erreicht. Die Einzeldosiskinetik verläuft im Dosisbereich von 10 – 80 mg Zofenopril linear. Nach Verabreichung von 15 – 60 mg Zofenopril 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 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 im menschlichen Urin identifiziert. Der Hauptmetabolit ist Zofenoprilat (22 %), das über verschiedene Wege metabolisiert wird, einschließlich einer Glukuronid-Konjugation (17 %), einer Ringbildung und Glukuronid-Konjugation (13 %), einer Cystein-Konjugation (9 %) und einer S-Methylierung der Thiolgruppe (8 %).

Elimination

Intravenös verabreichtes radioaktiv markiertes Zofenoprilat wird zu 76 % im Urin und zu 16 % mit den Fäzes ausgeschieden, während oral verabreichtes radioaktiv markiertes Zofenopril zu 69 % mit dem Urin und zu 26 % mit den Fäzes ausgeschieden wird, was auf zwei Eliminationswege (Niere und Leber) hinweist. Die Halbwertszeit von Zofenoprilat beträgt 5,5 Stunden und die Gesamtkörperclearance nach oraler Verabreichung von Zofenopril beträgt 1300 ml/min.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Pharmakokinetik bei älteren Menschen

Bei älteren Menschen mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pharmakokinetik bei Nierenfunktionsstörung

Ein Vergleich wichtiger pharmakokinetischer Parameter von Zofenoprilat ergab, dass nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Zofenopril Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (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 Nierenfunktionsstörung (7 – 44 ml/min) ist die Ausscheidungsrate auf etwa 50 % des Normalwertes reduziert.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung mit Hämo- bzw. Peritonealdialyse ist die Ausscheidungsrate auf 25 % reduziert.

Pharmakokinetik bei Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberfunktionsstörung, denen Einzeldosen von radioaktiv markierten Zofenopril 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 leichter bis mittlerer Leberfunktionsstörung die Hälfte der gewöhnlichen Anfangsdosis Zofenopril, wie die für Patienten mit normaler Leberfunktion, 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.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe gut (65 bis 75 %) resorbiert. Die Plasmakonzentrationen verhalten sich linear zur verabreichten Dosis. Die Resorption von Hydrochlorothiazid hängt von der intestinalen Durchgangszeit ab, wobei sie bei langsamer Durchgangszeit, z. B. mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, erhöht ist. Bei Verfolgung der Plasmaspiegel über zumindest 24 Stunden konnte beobachtet werden, dass die Plasmahalbwertszeit von 5,6 bis 14,8 Stunden variiert und maximale Plasmaspiegel 1 – 5 Stunden nach der Einnahme erzielt werden.

Verteilung

Thiazide werden weit in Körperflüssigkeiten verteilt und stark (92 %) an Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin, wobei die substituierten Moleküle die am stärksten gebundenen sind. Daraus resultiert eine geringere renale Clearance als bei den früheren Verbindungen und eine längere Wirkdauer. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Plasmaspiegeln von Hydrochlorothiazid und dem Ausmaß der Blutdrucksenkung gezeitigt werden.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird vorwiegend über die Niere ausgeschieden. Der Großteil des Thiazides wird unverändert im Urin ausgeschieden und mehr als 95 % des Hydrochlorothiazids erscheinen nach oraler Verabreichung innerhalb von 3 bis 6 Stunden unverändert im Urin. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen sind die Plasmakonzentrationen von Hydrochlorothiazid erhöht und die Eliminationshalbwertszeit ist verlängert. Hydrochlorothiazid passiert die Placentaschranke, nicht jedoch die Blut-Hirn-Schranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur akuten Toxizität, Toxizität nach wiederholter Verabreichung und Genotoxizität ergab die fixe Kombination Zofenopril/Hydrochlorothiazid keine besonderen Risiken für die Anwendung am Menschen.

Die Reproduktionstoxizität der Kombination wurde an Ratten und Kaninchen untersucht, wobei Zofenopril und Hydrochlorothiazid sich nicht als teratogen erwiesen. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen verstärkte jedoch die Kombination deutlich die durch Zofenopril allein ausgelöste Toxizität bei den Muttertieren. Kanzerogenitätsstudien wurden mit der Kombination Zofenopril/Hydrochlorothiazid nicht durchgeführt.

Bei Mäusen und Ratten durchgeführte Kanzerogenitätsstudien mit Zofenopril allein ergaben keine Hinweise auf Kanzerogenität.

Präklinische Daten von konventionellen Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, wiederholten Dosis-Toxizität, Genotoxizität von Hydrochlorothiazid lassen kein spezielles Risiko für Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat

Maisstärke
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Opadry Pink 02B24436 zusammengesetzt aus:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Eisen(III)-oxid (E 172)
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVDC/PVC/Aluminium.
Packungen mit 14, 28, 30, 56, 50, 90 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb:

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

60254.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.01.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05.02.2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig