# Bifril® plus 30 mg/12,5 mg-Filmtabletten

## 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 mit Bruchrille auf einer Seite.

Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie.

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

***Allgemein***

Bifril plus sollte einmal täglich, mit oder ohne Nahrung, eingenommen werden.

Eine Dosistitration 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.

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

***Erwachsene (18 bis 65 Jahre)***

***Patienten ohne Flüssigkeits- oder Salzmangel***

Die übliche wirksame Dosis beträgt eine Tablette einmal täglich.

***Patienten mit Verdacht auf Flüssigkeits- oder Salzmangel***

Die Anwendung von Bifril plus wird nicht empfohlen.

***Ältere Patienten (über 65 Jahre)***

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

Bei älteren Patienten mit verringerter Kreatinin-Clearance (<45 ml/min) wird die Anwendung von Bifril plus nicht empfohlen.

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

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

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 (unter 18 Jahren)***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bifril plus bei Kindern und Jugendlichen ist noch nicht belegt. Daher wird die Anwendung nicht empfohlen.

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse***

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

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

Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Bifril plus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei dialysepflichtigen Bluthochdruckpatienten wird die Anwendung von Bifril plus nicht empfohlen.

***Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion***

Bei Bluthochdruckpatienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion, 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 ist Bifril plus kontraindiziert.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)

- Überempfindlichkeit gegen Zofenopril oder andere ACE-Hemmer
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulphonamid-Derivate
- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile
- angioneurotisches Ödem in Verbindung mit ACE-Hemmer-Therapie in der Anamnese
- angeborenes/idiopathisches angioneurotisches Ödem
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance <30 ml/min)
- Nierenarterienstenose (beidseitig oder einseitig bei Einzelniere)
- Die gleichzeitige Anwendung von Bifril plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/l/1,73m$^2$) 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 Bifril plus zu einem ausgeprägten Blutdruckabfall speziell nach der ersten Dosis führen; eine symptomatische Hypotonie wird bei unkompliziert hypertensiven Patienten allerdings nur selten beobachtet. Sie tritt häufiger bei Patienten auf, die an Flüssigkeits- und Elektrolytmangel aufgrund von Diuretikatherapie, salzarmer Diät, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen leiden oder bei solchen, die unter einer schweren Renin-abhängigen Hypertonie leiden (siehe Abschnitt 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 funktioneller eingeschränkter 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, vorübergehend unterbrochen werden, wenn mit der Therapie mit Bifril 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 eingeschränkter Nierenfunktion:***

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. Hymenoptera Venum) 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 Bifril 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 Hyperaldosteronsimus sprechen grundsätzlich nicht auf Antihypertonika an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher ist die Anwendung von Zofenopril nicht zu empfehlen.

***Angioödem:***

Am Häufigsten können während der ersten Behandlungswochen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, Angioödeme 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 Angioödeme entwickeln. Die Behandlung mit ACE-Hemmern sollte sofort abgebrochen und mit einem Wirkstoff aus einer anderen Substanzklasse von Antihypertonika 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 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 Kortikosteroiden nicht ausreichend ist.

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

Patienten mit Angioödemen in ihrer Krankheitsgeschichte, welche nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie in Zusammenhang standen, können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angioödemen während der Behandlung mit ACE-Hemmern haben (siehe 4.3 Gegenanzeigen).

***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.

***Hyperkaliämie:***

Während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer kann eine Hyperkaliämie auftreten. Diese Wirkung wird üblicherweise durch den kaliumausscheidenden Effekt von Thiaziddiuretika vermindert. Zu den Patienten mit einem Risiko eine Hypokaliämie zu entwickeln gehören jene mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetes mellitus oder jene unter gleichzeitiger Therapie mit Kalium sparenden Diuretika, mit Kaliumergänzungen oder mit Kalium enthaltenden Salzsubstituten. Auch Patienten, die andere Wirkstoffe einnehmen, die mit einem Anstieg der Serumkaliumspiegel einhergehen, sind davon betroffen (z.B. Heparin). Wenn die gemeinsame Verabreichung der oben beschriebenen Mittel als nötig erachtet wird, wird die regelmäßige Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen (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 die der kompensatorischen Renin Freisetzung untergeordnete Angiotensin II Bildung blockieren können. 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 Differentialblutbild 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 Differentialblutbild durchgeführt werden sollte. Zofenopril und andere Begleitmedikationen (siehe Abschnitt 4.5) sollten beim Auftreten einer Neutropenie (Neutrophile unter 1000/$mm^3$) 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 Glykämiespiegel 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 Bifril plus wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
***Ethnische Zugehörigkeit:***
Wie auch bei anderen ACE-Hemmern kann Zofenopril bei Patienten schwarzer Hautfarbe möglicherweise weniger wirksam den Blutdruck senken als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.
ACE-Hemmer verursachen eine höhere Rate von Angioödemen bei Patienten schwarzer Hautfarbe als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.
***Schwangerschaft:***
Die Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

***Hydrochlorothiazid***
***Eingeschränkte Nierenfunktion:***
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 Nichteiweiß-Stickstoff angezeigt wird, wird eine sorgfältige Neubewertung der Therapie nötig, wobei ein Absetzen der diuretischen Therapie in Betracht gezogen werden sollte.
***Eingeschränkte Leberfunktion:***
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 Serumkalziumspiegel 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.
***Anti-Doping-Test***
Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid könnte ein positives analytisches Ergebnis in einem Anti-Doping-Test ergeben.
***Andere:***
Sensitivitätsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte auftreten.
Fälle von Photosensitivitätsreaktionen wurden bei der Behandlung mit Thiaziddiuretika 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 UVA-Licht ausgesetzten Hautareale zu schützen.
***Zofenopril/Hydrochlorothiazid - Kombination***
Ergänzend zu den Warnhinweisen für die Einzelkomponenten, sollte Folgendes beachtet werden:
***Schwangerschaft:***
Bifril plus ist während des ersten Schwangerschafttrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).
***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:***
Unter Beachtung der Wirkung von Zofenopril und Hydrochlorothiazid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, sollte Bifril 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 Thiaziddiuretikum schließt das Auftreten einer Hypokaliämie nicht aus. Eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels sollte durchgeführt werden.
***Galactoseintoleranz, Lapp Lactase-Defizit, Glucose-Galactose-Malabsorption:***
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit seltenen angeborenen Störungen wie Galaktoseintoleranz, Lapp Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

***Zofenopril***

***Nicht zu empfehlende Kombinationen***

***Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumergänzungen:*** ACE-Hemmer verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika, z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid, Kalium-Zusätze oder Kalium-enthaltende Salzsubstitute können zum signifikanten Anstieg von Kalium im Blut führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung auf Grund einer diagnostizierten Hypokaliämie indiziert ist, sollte es sorgfältig und unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels und eines EKG angewendet 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 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 / Psychopharmaka/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 Vasodilatatoren sollte vorsichtig erfolgen.
***Cimetidin:*** Kann das Risiko eines Blutdruckabfalls erhöhen.
***Ciclosporin:*** Erhöhtes Risiko von Nierenfunktionsstörungen bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern.
***Allopurinol, Procainamid, zytostatische oder immunsuppressive Substanzen:*** Erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmer. 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***

***Cholestyramin- und Colestipol-Harze:*** Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch die Gegenwart von anionischen Austauschharzen beeinträchtigt. Einzeldosen sowohl von Cholestyramin 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 Laxantien:*** 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-Kalziumspiegeln 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 Skelettmuskelrelaxantien (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, Sulfinpyrazon, Allopurinol):*** Eine Dosisanpassung von urikosurischen Arzneimitteln kann nötig sein, da Hydrochlorothiazid den Serumspiegel von Harnsäure anheben kann. Eine Steigerung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon 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 Kalziumstoffwechsel 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 Bifril plus in Verbindung mit Lithium nicht zu empfehlen und eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithiumspiegel 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 ≥3g/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-Kaliumspiegels haben können, während hingegen die Nierenfunktion verringert sein kann. Diese Effekte sind grundsätzlich reversibel und treten insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen 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 HCT:***
Unter Anbetracht der Wirkungen der Einzelkomponenten dieses Kombinationsproduktes auf eine Schwangerschaft wird Bifril plus während des ersten Schwangerschafttrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Bifril plus im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
***Zofenopril:***
ACE-Hemmer sollten im ersten Trimenon einer Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4). ACE-Hemmer sind im 2. und 3. Trimenon 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 Schwangerschaftstrimenon 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, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des 2. und 3. Trimenons fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension und/oder Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Sollte eine Exposition mit Bifril plus im 2. oder 3. Trimenon stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
***Hydrochlorothiazid:***
Es gibt wenige Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Studien an Tieren sind unzureichend. Hydrochlorothiazid (HCT) passiert die Plazenta. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von HCT kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie verursachen.
Hydrochlorothiazid sollte nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie aufgrund des Risikos eines reduzierten Plasmavolumens und einer plazentalen Hypoperfusion verwendet werden, da es keinen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat.
Hydrochlorothiazid sollte nicht bei Schwangeren mit essenzieller Hypertonie angewendet werden, außer in seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung angewendet werden kann.
***Stillzeit:***
Da es keine Information über die Verwendung von Bifril plus während der Stillzeit gibt, wird Bifril plus nicht empfohlen, und alternative Behandlungen mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil während der Stillzeit sind zu bevorzugen; speziell dann, wenn es sich bei dem gestillten Kind um ein Neu- oder Frühgeborenes handelt.
***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 Bifril plus während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Bifril 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 gelegentlich 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.
Die untenstehende Tabelle zeigt alle Nebenwirkungen, die während der klinischen Studien als zumindest wahrscheinlich-möglich mit der Zofenopril/ Hydrochlorothiazid 30/12,5-Behandlung in Zusammenhang stehend 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).

| | |
|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | |
| gelegentlich | Infektionen, Bronchitis, Pharyngitis |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | |
| gelegentlich | Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hyperurikämie |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | |
| gelegentlich | Schlaflosigkeit |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | |
| häufig | Schwindel, Kopfschmerzen |
| gelegentlich | Schläfrigkeit, Synkope, Hypertonie |
| ***Herzerkrankungen*** | |
| gelegentlich | Angina pectoris, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Palpitationen |
| ***Gefäßerkrankungen*** | |
| gelegentlich | Flush, Hypotonie, Hypertonie |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | |
| häufig | Husten |
| gelegentlich | Dyspnoe |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | |
| gelegentlich | Übelkeit, Dyspepsie, Gastritis, Gingivitis, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen |
| ***Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | |
| gelegentlich | Angioödem, Psoriasis, Akne, trockene Haut, Pruritus, Urtikaria |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | |
| gelegentlich | Rückenschmerzen |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | |
| gelegentlich | Polyurie |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | |
| gelegentlich | Schwäche, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme |
| ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*** | |
| gelegentlich | Erektile Dysfunktion |
| ***Untersuchungen*** | |
| gelegentlich | Anstieg des Kreatinin, abnormale Werte bei Leberfunktionstests |

***Zusätzliche Informationen zu den Einzelkomponenten:***
Nebenwirkungen, die bekanntlich mit jeder Einzelkomponente in der Monotherapie auftreten, können während der Behandlung mit Bifril 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:

| | |
|---|---|
| ***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 | Muskelspasmen |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | |
| häufig | Ermüdung |
| gelegentlich | Schwäche |

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
***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***
Sehr selten: Hypoglykämie
***Psychiatrische Erkrankungen***
Selten: Depressionen, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Verwirrung
***Erkrankungen des Nervensystems***
Gelegentlich: Parästhesien, Geschmacksstörungen, Gleichgewichtsstörungen
***Augenerkrankungen***
Selten: Verschwommensehen
***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths***
Selten: Tinnitus
***Herzerkrankungen***
Einzelne Fälle von Tachykardie, Herzklopfen, Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt wurden von ACE-Hemmern bei Hypotonie berichtet.
***Gefäßerkrankungen***
Nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung wurde akuter Blutdruckabfall beobachtet. Dies tritt insbesondere bei gewissen Risikogruppen auf (siehe "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 tödlichen Atemwegsobstruktionen.
***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 wurde von Dünndarmangioödemen 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 Knochenerkrankungen***
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:
***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, Hypercalciämie), Hyperglykämie, Hyperamylasämie
***Psychiatrische Erkrankungen***
Apathie, Verwirrungszustände, Depression, Nervosität, Rastlosigkeit, Schlafstörungen
***Erkrankungen des Nervensystems***
Krämpfe, Benommenheit, Koma, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie, Parese
***Augenerkrankungen***
Gelbsehen, vorübergehend verschwommenes Sehen, Myopie (schwer), verminderter Tränenfluss
***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths***
Vertigo
***Herzerkrankungen***
Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen
***Gefäßerkrankungen***
Orthostatische Hypotonie, Thrombose, Embolie, Schock
***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***
Pneumonitis, interstitielle Lungenkrankheit, Lungenödem
***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***
Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Magenreizung, Diarrhoe, 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, toxische epidermale Nekrolyse
***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen***
Muskelspasmen, Muskelschmerzen, Myalgie
***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***
Funktionsstörung der Nieren, akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis, Glycosurie
***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse***
Erektile Dysfunktion
***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 über das in nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-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.
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 Muskelspasmen 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.

***Kombinationstabletten aus Zofenopril und Hydrochlorothiazid***

Bifril 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 Sulfhydril-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 Plasmarenin-Aktivität.
Die blutdrucksenkende Wirkung von Zofenopril schreibt man primär der Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu. ACE ist ident 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 Elektrolytrückresorption 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 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

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 Faeces ausgeschieden, während oral verabreichtes radioaktiv markiertes Zofenopril zu 69% mit dem Urin und zu 26% mit den Faeces 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 älteren Patienten:***

Bei älteren Patienten 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 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.

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

***Pharmakokinetik bei Leberfunktionsstörungen:***

Bei Patienten mit leichten bis mittleren Leberfunktionsstörungen, 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 leichten bis mittleren Leberfunktionsstörungen 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 gezeigt werden.

***Elimination:***
Hydrochlorothiazid wird vorwiegend über die Niere ausgeschieden. Der Großteil des Thiazides wird unverändert im Urin ausgeschieden und mehr als 95% des Hydrochlorothiazids erscheint 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 Risken 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 und dem kanzerogenen Potenzial 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 wasserfreies Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat.
***Filmüberzug:***
***Opadry Pink 02B24436:***
Hypromellose,
Titandioxid (E 171),
Macrogol 400,
Eisenoxid rot (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 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

1–26395

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. April 2006/ 03. März 2009

## 10. Stand der Information

November 2014

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept- und apothekenpflichtig.
**Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:**
Originalpackungen mit 30 Filmtabletten.