

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bifril Comp 30 mg /12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg tsofenopriilikalsiumia, joka vastaa 28,7 mg tsofenopriilia, ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 56,2 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Pastellinpunainen, pyöreä, hieman kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai kohtalaisen essentiaalisen hypertension hoito.

Tämä kiinteäannoksinen yhdistelmätabletti on tarkoitettu potilaille, joiden verenpaineen hallintaan ei pelkkä tsofenopriili riitä

4.2. Annostus ja antotapa

Yleistä

Bifril Comp -tabletteja käytetään kerran päivässä aterian yhteydessä tai muuna aikana. Kummankin aineosan (tsofenopriilin ja hydroklooritiatsidin) sopiva annos on syytä määrittää erikseen, ennen kuin aletaan käyttää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta.

Monoterapiasta kiinteäannoksiseen yhdistelmävalmisteseen siirtymistä voidaan harkita suoraan, kun se on kliiniseltä kannalta tarkoituksenmukaista.

Tabletin nielemisen helpottamiseksi se voidaan jakaa kahtia, jolloin toinen puolisko niellään toisen jälkeen lääkemääräyksen mukaisena aikana.

Aikuiset (18–65-vuotiaat)

Potilaat, joilla ei ole neste- eikä suolavajausta:

Tavallinen tehokas annos on yksi tabletti kerran päivässä.

Potilaat, joilla epäillään neste- tai suolavajausta:

Bifril Comp-hoito ei ole suositeltavaa näillä potilailla.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat) potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on normaali. Iäkkäille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt (< 45 ml/min), ei ole suositeltavaa antaa Bifril Comp-lääkitystä.

Kreatiniinipuhdistuma voidaan laskea seerumin kreatiinista seuraavan Cockcroft-Gaultin kaavan perusteella:

$$\text{Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)} = \frac{(140 - \text{ikä}) \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{S-krea (mg/dl)}}$$

Tästä kaavasta saadaan miesten kreatiniinipuhdistuma. Naisten arvo on kerrottava luvulla 0,85.

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Bifril Compin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ja nuorilla ei ole selvitetty. Siksi sitä ei ole suositeltavaa antaa näille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta- ja dialyysipotilaat

Verenpainepotilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 45 ml/min), voidaan antaa Bifril Compia samansuuruinen annos kerran päivässä kuin potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali.

Potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 45 ml/min), ei ole suositeltavaa antaa tätä lääkettä (ks. 4.4).

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ei saa antaa tätä lääkettä (ks. 4.3).

Bifril Compia ei ole syytä antaa verenpainetautia sairastaville, joiden ylläpitohoitoon käytetään dialyysia.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Verenpainepotilaat, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ja jotka ovat käyttäneet 30 mg:n tsofenopriiliannosta, voivat käyttää saman suuruista yhdistelmävalmisteannosta kuin potilaat, joiden munuaistoiminta on normaali. Bifril Comp on vasta-aiheinen verenpainepotilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.3 Vasta-aiheet

- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Yliherkkyys tsofenopriilille tai jollekin muulle ACE:n estäjälle.
- Yliherkkyys hydroklooritiatsidille tai jollekin muulle sulfonamidijohdannaiselle.
- Yliherkkyys jollekin valmisteen apuaineelle.
- Aiempi ACE:n estäjän aiheuttama angioedeema.
- Perinnöllinen/idiopaattinen angioedeema.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai toispuolinen munuaisvaltimon ahtauma, jos potilaalla on vain yksi munuainen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

TSOFENOPRIILI

Hypotensio:

Muiden ACE:n estäjien ja diureettien tavoin Bifril Comp saattaa aiheuttaa voimakasta verenpaineen laskua, etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, mutta oireinen verenpaineen lasku on harvinaista, jos verenpainepotilaalla ei ole tälle altistavia tekijöitä.

Tätä ilmenee todennäköisemmin potilailla, joiden diureettihoito, dieettiin liittyvä suolan käyttörajoitus, dialyysihoito, ripuli tai oksentelu on aiheuttanut neste- tai elektrolyyttivajausta tai jos potilaalla on vaikea-asteinen reniiniriippuvainen verenpainetauti (ks. kohdat 4.5 ja 4.8) Jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa, johon saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaa, oireista matalaa verenpainetta on havaittu. Sen esiintyminen on todennäköisempää silloin, kun potilaan sydämen vajaatoiminta on vaikea-asteisempaa, mitä kuvastaa suurten loop-diureettiannosten käyttö, hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on suurentunut oireisen matalan verenpaineen riski, potilaan hoito tulee aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa, mieluiten sairaalassa, pienin annoksin ja varovaisin annoslisäyksin. Diureettihoito on, jos mahdollista, keskeytettävä tilapäisesti Bifril Comp-hoidon aloittamisen ajaksi.

Tämä koskee myös potilaita, joilla on angina pectoris tai aivoverenkierron sairaus ja joille suuri verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Hypotensiotilanteessa potilas asetetaan makuuasentoon. Nestevajaus voidaan joutua korjaamaan antamalla fysiologista keittosuolaliuosta laskimoon. Ensimmäisen annoksen jälkeen ilmenevä verenpaineen lasku ei estä kummankaan lääkeaineen annoksen varovaista nostamista, kun verenpaine on saatu hallintaan.

Potilaat, joilla on renovaskulaarinen hypertensio

Vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski kasvaa, kun ACE:n estäjällä hoidetaan potilaita, joilla on bilateraallinen munuaisvaltimon stenoosi tai yhden toimintakykyisen munuaisen valtimon stenoosi. Diureettihoito voi myötävaikuttaa riskiin. Jopa potilailla, joilla on toispuolinen munuaisvaltimon ahtauma, voi ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, johon liittyy vain vähäinen seerumin kreatiniinin muutos. Näiden potilaiden hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa pienin annoksin, annosta huolellisesti säätämällä ja munuaisten toimintaa seuraten.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten toimintaa seurataan tarpeen mukaan tarkoin hoidon aikana. Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu ACE:n estäjiä käytettäessä pääasiassa potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena munuaissairaus, esim. munuaisvaltimon ahtauma. Joillakin potilailla, joilla ei ole näyttänyt olevan mitään munuaissairautta, on veren urea- ja kreatiniinipitoisuus kohonnut, etenkin jos heille on samanaikaisesti annettu diureettia. Kummankin vaikuttavan aineen annosta voi olla tarpeen pienentää erikseen. Munuaisten toimintaa on syytä seurata tarkoin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Dialyysipotilaat

Jos ACE:n estäjiä saaville potilaille annetaan dialyysihoitoa high-flux-polyakrylonitriilikalvolla (esim. AN 69) varustetulla dialyysaattorilla, heillä todennäköisesti ilmenee anafylaktoidisia reaktioita, kuten kasvojen turvotusta, punoitusta, hypotensiota ja hengenahdistusta muutaman minuutin kuluttua hemodialyysin aloittamisesta. Siksi on suositeltavaa käyttää muunlaista dialyysikalvoa tai muuta verenpainelääkettä.

Tsofenopriilin tehokkuutta ja turvallisuutta ei ole selvitetty hemodialyysihoitoa saavilla sydäninfarktipotilailla. Siksi sitä ei tule antaa näillä potilaille.

LDL-afereesipotilaat

Jos ACE:n estäjiä saaville potilaille tehdään LDL-afereesi dekstraanisulfaatilla, heille voi kehittyä samanlainen anafylaktoidinen reaktio kuin potilailla, jotka saavat high-flux-kalvoihin perustuvaa hemodialyysiä (ks. edellä olevaa tekstiä). Siksi näiden potilaiden on syytä käyttää toisen tyyppistä verenpainelääkettä.

Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana tai hyönteisenpistojen jälkeen

ACE:n estäjiä saavilla potilailla on esiintynyt harvoin siedätys­hoidon aikana (esim. pistiäismyrkky) tai hyönteistenpiston jälkeen hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita. Tällaiset reaktiot on voitu välttää näillä potilailla, kun hoito ACE:n estäjillä on keskeytetty tilapäisesti. Reaktiot ovat uusiutuneet, kun lääkevalmistetta on epähuomiossa annettu uudelleen. Siksi ACE:n estäjiä saaville potilaille, jotka saavat tällaista siedätys­hoitoa, on annettava tätä lääkettä varoen.

Munuaisensiirtopotilaat

Bifril Compin käytöstä hiljattain munuaissiirteen saaneilla ei ole kokemusta. Siksi näiden potilaiden ei ole syytä käyttää Bifril Compia.

Primaari aldosteronismi

Primaaria aldosteronismia sairastavat potilaat eivät reagoi reniini-angiotensiinijärjestelmän eston kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin. Siksi näiden potilaiden ei ole syytä käyttää tsopenopriiliä.

Angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, kurkunkannen ja/tai kurkunpään turvotusta saattaa esiintyä ACE:n estäjää saavilla potilailla yleensä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Vaikeaa angioedeemaa saattaa kuitenkin esiintyä joissakin harvoissa tapauksissa angotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän pitkäaikaiskäytön aikana. ACE:n estäjän käyttö tulee lopettaa välittömästi ja korvata lääke johonkin muuhun ryhmään kuuluvalla verenpainelääkkeellä.

Kielen, kurkunkannen tai kurkunpään turvotus saattaa olla hengenvaarallista. Hätätilanteessa on annettava välittömästi adrenaliini-injektio 1:1000 (0,3–0,5 ml) ihon alle tai 1 mg/ml hitaana laskimoinfuusiona (laimennettuna ohjeen mukaisesti) ja seurattava tarkoin EKG-käyrää ja verenpainetta. Potilas on otettava sairaalaan tarkkailtavaksi vähintään 12–24 tunnin ajaksi, eikä häntä saa kotiuttaa, ennen kuin oireet ovat hävinneet kokonaan. Niissäkin tapauksissa, joissa on esiintynyt vain kielen turpoamista ilman hengitysvaikeuksia, potilaan tilaa saattaa olla tarpeen seurata, koska hoito antihistamiineilla ja kortikosteroideilla ei välttämättä riitä.

Angiotensiinikonvertaasin estäjät saattavat aiheuttaa angioedeemaa useammin mustaihoisille potilaille kuin muille potilasryhmille.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa, joka ei liittynyt hoitoon ACE:n estäjillä, potilaalla saattaa olla suurentunut angioedeeman riski ACE:n estäjien käytön yhteydessä (ks. 4.3 Vasta-aiheet).

Yskä

ACE:n estäjähoidon aikana saattaa esiintyä kuivaa yskää, joka häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjistä aiheutuva yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnoosissa.

Maksan vajaatoiminta

Joissakin harvoissa tapauksissa ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisella ikteruksella ja etenee rajuun maksanekroosiin ja (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjää saavalla potilaalla ilmenee ikterusta tai maksaentsyymiarvojen huomattavaa suurenemista, ACE:n estäjähoito on lopetettava ja potilasta on tarkkailtava asianmukaisesti.

Hyperkalemia

Hyperkalemiaa saattaa esiintyä ACE:n estäjähoidon aikana. Tiatsididiureettien kaliumia hävittävä vaikutus yleensä heikentää tätä vaikutusta. Hyperkalemian riski on potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus tai jotka saavat samanaikaisesti kaliumia

säästäviä diureetteja, kaliumlisiä tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita; tai potilailla, jotka saavat muita vaikuttavia aineita, joiden käyttöön liittyy seerumin kaliumin lisääntyminen (esim. hepariini). Jos edellä mainittujen aineiden käyttö katsotaan tarpeelliseksi, seerumin kaliumia on syytä seurata huolellisesti (ks. 4.5).

Leikkaus/anestesia

ACE:n estäjät saattavat aiheuttaa verenpaineen laskua tai jopa hypotensiivisen sokin suuren leikkauksen tai nukutuksen aikana, koska ne saattavat estää kompensatorisesti lisääntyvästä reniinin erityksestä johtuvan angiotensiini II muodostumisen. Jos ACE:n estäjää on pakko käyttää, veri- ja plasmavolyymia on seurattava tarkoin.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

ACE:n estäjiä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on mitraaliläppästennoosi ja sydämen vasemman kammion ulosvirtauksen ahtauma, ja välttää potilailla, joilla on sydänperäinen sokki ja hemodynaamisesti merkittävä ahtauma.

Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on todettu ACE:n estäjää saavilla potilailla. Neutropenian riski näyttää riippuvan annoksesta ja lääketyypistä sekä potilaan kliinisestä tilasta. Neutropeniaa esiintyy harvoin komplisoimattomissa tapauksissa, mutta sitä saattaa esiintyä potilailla, joilla on jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, etenkin kun siihen liittyy kollageenitauti, kuten LED tai skleroderma, tai immunosuppressorihoito, allopurinoli- tai prokainamidihoito, tai näiden komplisoivien tekijöiden jokin yhdistelmä. Joillakin näistä potilaista on ilmennyt vakavia infektioita, joihin joissakin tapauksissa intensiivinen antibioottihoito ei ole tehonnut. Jos näille potilaille annetaan tsfenopriiliä, on syytä määrittää heidän valkosoluarvonsa ja tehdä erotuslaskenta ennen hoidon aloittamista, joka toinen viikko tsfenopriilihoidon ensimmäisten 3 kuukauden aikana ja ajoittain sen jälkeen. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan hoidon aikana kaikki infektion merkit (esim. kipeä kurkku, kuume), jotka ilmenevät silloin kun ollaan tekemässä erotuslaskentaa. Tsfenopriilin ja muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden (ks. 4.5) käyttö on lopetettava, jos todetaan tai epäillään neutropeniaa (neutrofiliarvo alle $1000/\text{mm}^3$). Neutropenia korjaantuu ACE:n estäjähoidon päätyttyä.

Psoriaasi

ACE:n estäjiä tulee käyttää varoen psoriaasipotilailla.

Proteinuria

Proteinuriaa saattaa esiintyä etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai jotka saavat suhteellisen suuria annoksia ACE:n estäjää. Jos potilaalla on anamneesissa munuaissairaus, on mitattava virtsan proteiini (liuskakoe ensimmäisestä aamuvirtsasta) ennen hoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen.

Diabetespotilaat:

Verensokeritasoa on seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden aikana huolellisesti diabetespotilailla, joita on aikaisemmin hoidettu diabetestableteilla tai insuliinilla, (ks. 4.5).

Litium:

Bifril Comp -valmisteen käyttöä samanaikaisesti litiumin kanssa ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

Rotutekijät:

Kuten muutkin ACE:n estäjät, tsfenopriili voi alentaa verenpainetta vähemmän tehokkaasti mustaihoisilla potilailla kuin ei-mustaihoisilla.

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa useammin mustaihoisille potilaille kuin muille potilasryhmille.

Raskaus:

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

HYDROKLOORITIATSIDI

Munuaisten heikentynyt toiminta:

Tiatsidit voivat lisätä atotemiaa munuaissairauksia sairastavilla. Tämä vaikuttavan aineen teho voi kumuloitua potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Jos munuaisten toiminnan todetaan heikentyvän jatkuvasti, mistä merkinä on muun kuin proteiiniperäisen typen lisääntyminen, hoidon jatkamista on harkittava ja hoito tarvittaessa lopetettava..

Maksan heikentynyt toiminta:

Tiatsidejä on käytettävä varoen potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat aiheuttaa maksakooman.

Metaboliset ja umpieritysvaikutukset:

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosin sietoa. Insuliinin tai suun kautta annettavien hypoglykemisten lääkkeiden annosta voi olla tarpeen säätää (ks. 4.5). Piilevä diabetes voi aktivoitua tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet suurenevat tiatsididiureettihoidon yhteydessä.

Tiatsidihoito saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa ja/tai kihtiä joillakin potilailla.

Elektrolyyttihäiriö:

Kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla, seerumin elektrolyytit on määritettävä sopivin väliajoin.

Tiatsidit, kuten hydrokloorit, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttihäiriön (hypokaleemiaa, hyponatemiaa ja hypokloreemisen alkaloosin). Neste- tai elektrolyyttihäiriön varoitusmerkkejä ovat suun kuivuminen, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihashyökkö, verenpaineen aleneminen, oliguria, takykardia ja ruuansulatuskanavan häiriöt kuten pahoinvointi ja oksentelu.

Vaikka tiatsididiureettien käyttö voi aiheuttaa hypokaleemiaa, samanaikainen tsafenopriilihoito saattaa vähentää diureetin aiheuttamaa hypokaleemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, ja potilailla, jotka eivät saa riittävästi suun kautta elektrolyyttejä tai jotka saavat samanaikaisesti kortikosteroideja tai ACTH:ta (ks. 4.5).

Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymää (SIADH) saattaa ilmetä kuumalla säällä turvotuksesta kärsivillä potilailla. Kloridivajaus on yleensä lievää eikä juurikaan vaadi hoitoa.

Tiatsidit saattavat vähentää virtsan kalsiumeritystä ja aiheuttaa ajoittaista ja vähäistä seerumin kalsiumin lisääntymistä, kun potilaalla ei ole tunnettuja kalsiummetabolian häiriöitä.

Huomattava hyperkalsemia saattaa olla piilevän hyperparatyreoosin merkki. Tiatsidien käyttö on keskeytettävä ennen lisäkilpirauhasen toiminnan tutkimista.

Tiatsidien on todettu lisäävän magnesiumin eliminaatiota virtsassa, mikä saattaa aiheuttaa hypomagnesemiaa.

Lupus erythematosus:

Systeemisen lupus erythematosuksen pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsideja käytettäessä.

Dopingtestit:

Lääkkeen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Muut:

Yliherkkyysreaktioita voi ilmetä potilailla, joilla on ollut tai ei ole ollut allergiaa tai keuhkoastmaa.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu valoyliherkkyysreaktiotapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmaantuu valoyliherkkyysreaktio, hoito suositellaan lopettamaan. Jos diureetin antamisen uudelleen katsotaan olevan tarpeellista, auringolle tai UVA-keinovalolle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

TSOFENOPRIILI/HYDROKLOORITIATSIDIYHDISTELMÄ

Yksittäisiin aineisiin liittyvien varoitusten lisäksi on huomattava seuraavaa:

Raskaus:

Bifril Comp -hoitoa ei suositella annettavaksi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. 4.6)

Munuaisten vajaatoimintapotilaat:

Ottaen huomioon tsofenopriilin ja hydroklooritiatsidin vaikutus potilaihin, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, Bifril Compia ei pidä antaa potilaille, joiden munuaisten vajaatoiminta on keskivaikeaa tai vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma < 45 ml/min).

Hypokalemian riski:

ACE:n estäjän ja tiatsididiureetin yhdistelmän käytön yhteydessä voi ilmetä hypokalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos, glukoosi-galaktoosimalabsorptio

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Henkilöiden, joilla on harvinaisena perinnöllisenä sairautena galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosimalabsorptio, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**TSOFENOPRIILI****VÄLTETTÄVÄT YHDISTELMÄT****Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät**

ACE:n estäjät estävät diureettien aiheuttamaa kaliumkatoa. Kaliumia säästävät diureetit kuten spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet saattavat suurentaa merkittävästi seerumin kaliumarvoja. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian takia, sen tulee tapahtua varoen ja seerumin kaliumarvoa sekä EKG:tä tarkkaan seuraten (ks. 4.4).

VAROEN KÄYTETTÄVÄT YHDISTELMÄT

Diureetit (tiatsidi- tai loop-diureetit): Aiemmin annettu suuriannoksinen diureettihoito voi aiheuttaa nestevajausta tai hypotension riskin tsofenopriilihoitoa aloitettaessa (ks. 4.4).

Hypotensiovaikutuksia voidaan lieventää lopettamalla diureetin anto, lisäämällä nesteen tai suolan antoa tai aloittamalla tsofenopriilihoito pienin annoksin.

Anestesia-aineet: ACE:n estäjät saattavat voimistaa joidenkin anestesia-aineiden verenpainetta laskevia vaikutuksia.

Unilääkkeet/trisykliset antidepressantit /psykoosilääkkeet/barbituraatit: Posturaalista hypotensiota saattaa esiintyä.

Muut verenpainelääkkeet (esim. beetasalpaajat, alfasalpaajat, kalsiumin estäjät): Additiivista verenpaineen laskua tai voimistava vaikutus. Nitroglyseriiniä tai muita nitraatteja tai muita vasodilattoreja on annettava varoen.

Simetidiini: Saattaa lisätä hypotension riskiä.

Siklosporiini: Munuaisten vajaatoiminnan riski kasvaa, kun ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti.

Allopurinoli, prokainamidi, sytostaatit tai immunosuppressorit: Yliherkkyysoireiden riski kasvaa, kun ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti. Muita ACE:n estäjiä koskevien tietojen perusteella leukopeniariski lisääntyy samanaikaisen käytön yhteydessä.

Diabeteslääkkeet: Joissakin harvoissa tapauksissa ACE:n estäjät voivat diabeetikoilla voimistaa insuliinin ja suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden, kuten sulfonyyliurean, glukoosia vähentävää vaikutusta. Tällöin voi olla tarpeen pienentää diabeteslääkkeen annosta samanaikaisen ACE:n estäjähoidon aikana.

Hemodialyysi high-flux-dialysaattorilla: Anafylaktoidisten reaktioiden riski lisääntyy, kun ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti.

Sympatomimeetit: Saattavat heikentää ACE:n estäjän verenpainetta laskevaa vaikutusta. Potilaita on seurattava huolellisesti halutun vaikutuksen saamisen varmistamiseksi.

Antasidit: Pienentävät ACE:n estäjien hyötyosuutta.

Ruoka: Saattaa hidastaa mutta ei vähennä tsfenopriilin imeytymistä.

Kulta

Injisoitavan kullan (esim. natriumaurotiomalaatin) annon jälkeen nitritoidireaktioita (vasodilataatio-oireita, kuten punastelua, pahoinvointia, heitehuimausta ja verenpaineen laskua, joka voi olla hyvin vaikea-asteista) on raportoitu tavallista yleisemmin ACE:n estäjillä hoitoa saavilla potilailla.

Lisätietoja

CYP-entsyymit: Tsfenopriilin ja muiden CYP-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden yhteisvaikutuksista ei ole suoranaista kliinistä tietoa. Tsfenopriililla tehdyissä in vitro -aineenvaihduntatutkimuksissa ei kuitenkaan todettu mahdollista yhteisvaikutusta CYP-entsyymien avulla metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

HYDROKLOORITIATSIDI

SAMANAIKAINEN VAROVAISUUTTA VAATIVA KÄYTTÖ

Kolestyramiini- ja kolestipolihartsit:Hydroklooritiatsidin imeytyminen heikkenee anioninvaihtohartsien vaikutuksesta. Kolestyramiinihartsit sitovat hydroklooritiatsidia ja vähentävät sen imeytymistä ruuansulatuskanavasta jopa 85 % ja kolestipolihartsit 43 %. Sulfonamididiureetit on otettava vähintään yksi tunti ennen näitä lääkkeitä tai 4-6 tuntia niiden jälkeen.

Kortikosteroidit, ACTH, amfoterisiini B (parenteraalinen), karbenoksoloni, stimuloivat laksatiivit: Elektrolyyttivajaus voi suurentua, etenkin hypokalemia, kun niitä annetaan samanaikaisesti hydroklooritiatsidin kanssa.

Kalsiumsuolat: Seerumin kalsiumpitoisuus voi suurentua eliminaation vähenemisen takia, kun niitä annetaan samanaikaisesti tiatsididiureettien kanssa.

Sydänglykosidit: Tiatsidin aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia edistää digitaalisen aiheuttaman sydämen rytmihäiriön ilmenemistä.

Torsade de pointes -ilmiöön liittyvät lääkkeet: Hypokalemian riskin takia on hydroklooritiatsidia annettava varoen samanaikaisesti torsade de pointes -ilmiöön liittyvien lääkkeiden kanssa, joita ovat eräät rytmihäiriölääkkeet, eräät psykoosilääkkeet ja muut lääkkeet, joiden tiedetään aiheuttavan torsade de pointes -ilmiötä.

Pressoriamiinit (esim. adrenaliini): Pressoriamiinien vaste mahdollisesti heikkenee, mutta tämä ei estä niiden käyttöä hydroklooritiatsidin kanssa.

Luurankolihasrelaksantit, polarisoitumattomat (esim. tubokurariini): Niiden vaste mahdollisesti heikkenee käytettäessä hydroklooritiatsidin kanssa

Amantadiini: Tiatsidi saattaa lisätä amantadiinin haittavaikutusten riskiä.

Kihti­lääkkeet (probenesidi, sulfiinipyratsoni, allopurinoli): Urikosuuristen lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, koska hydroklooritiatsidit voivat suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voi olla tarpeen suurentaa. Tiatsididiureettien samanaikainen antaminen voi lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Lisätietoja

Vaikutukset laboratoriotuloksiin: Koska tiatsidit vaikuttavat kalsiumin metaboliaan, ne voivat vaikuttaa lisäkilpirauhasen toimintakokeisiin.

TSOFENOPRIILI/HYDROKLOORITIATSIDIYHDISTELMÄ

Yksittäisiin aineisiin liittyvien yhteisvaikutusten lisäksi on huomattava seuraavaa:

SAMANAIKAISTA KÄYTTÖÄ EI SUOSITELLA

Litium: Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa litiumin toksisuutta ja lisätä ACE:n estäjien jo suurentamaa litiumin toksisuutta.

Siksi Bifril Compin käyttö ei ole suositeltavaa litiumin kanssa ja seerumin litiumipitoisuutta on seurattava huolellisesti, jos yhdistelmän käyttö on tarpeen.

Kliininen kemia: Tiatsidit voivat seerumin PBI-pitoisuutta (proteiiniin sitoutunut jodi) ilman kilpirauhasen toimintahäiriön merkkejä.

SAMANAIKAINEN VAROVAISUUTTA VAATIVA KÄYTTÖ

Tulehduskipulääkkeet (kuten ASA \geq 3g/vrk): Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää ACE:n estäjien ja diureettien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Lisäksi tulehduskipulääkkeillä ja ACE:n estäjillä on raportoitu olevan additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden nostamiseen, kun taas munuaisten toiminta saattaa heiketä. Nämä vaikutukset ovat periaatteessa korjaantuvia, ja niitä ilmenee erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Joissakin harvoissa tapauksissa voi ilmetä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, kuten iäkkäillä ja nestevajauksesta kärsivillä potilailla.

Alkoholi: lisää ACE:n ja hydroklooritiatsidin hypotensiovaikutusta.

Trimetopriimi: Samanaikainen ACE:n estäjien ja tiatsidien käyttö trimetopriimin kanssa suurentaa hyperkalemian riskiä.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

Tsofenopriili ja hydroklooritiatsidi

Tämän yhdistelmävalmisteen aineosien raskauteen kohdistuvien vaikutusten perusteella Bifril Comp -valmisteen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). Bifril Comp -valmisteen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tsofenopriili

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Käyttö imetyksen aikana

Koska ei ole olemassa tietoa Bifril Comp -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Bifril Comp -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkimuksia. Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä tulee muistaa, että lääke voi aiheuttaa uneliaisuutta, heittoa tai uupumusta.

4.8 Haittavaikutukset

Kontrolloiduissa satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 597 potilasta, potilaille annettiin Bifril Compia sekä hydroklooritiatsidia. Tällöin ei todettu yhdistelmävalmisteeseen liittyvän haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat rajoittuneet häiriöihin, joita aikaisemmin raportoitiin tsofenopriilikalsiumia sekä hydroklooritiatsidia saaneilla tutkimushenkilöillä. Haittavaikutusten ilmaantuminen ei korreloinut potilaiden sukupuolen tai iän kanssa.

Seuraavasta taulukosta näkyvät kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu kliinisistä tutkimuksista ainakin todennäköisesti/mahdollisesti tsofenopriili/hydroklooritiatsidi 30/12,5 -valmisteen käyttöön liittyneenä. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmien mukaan ja ilmaantuvuuden perusteella seuraavan konvention mukaan: hyvin yleinen (>1/10), yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$).

Infektiot	
<i>Melko harvinaiset:</i>	infektio, bronkiitti, faryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Melko harvinaiset:</i>	hyperkolesteremia, hyperglykemia, hyperlipemia, hypokalemia, hyperkalemia, hyperurikemia.
Psyykkiset häiriöt	
<i>Melko harvinaiset:</i>	unettomuus
Hermosto	
<i>Yleiset:</i>	huimaus, päänsärky
<i>Melko harvinaiset:</i>	uneliaisuus, pyörtyminen, verenpaineen aleneminen
Sydän	
<i>Melko harvinaiset:</i>	angina pectoris, eteisvärinä, sydäninfarkti, palpitaatio
Verisuonisto	
<i>Melko harvinaiset:</i>	punoitus, hypotensio, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleinen:</i>	yskä
<i>Melko harvinaiset:</i>	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
<i>Melko harvinaiset:</i>	pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, gastriitti, gingiviitti, suun kuivuminen, vatsakivut.
Iho ja ihonalainen kudos	
<i>Melko harvinaiset:</i>	angioedeema, psoriaasi, akne, ihon kuivuminen, kutina, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Melko</i>	selkäkipu

<i>harvinaiset:</i>	
Munuaiset ja virtsatiet	
<i>Melko harvinaiset:</i>	polyuria
Yleisoireet	
<i>Melko harvinaiset:</i>	heikkous, influenssan kaltainen sairaus, perifeerinen edeema
Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Melko harvinaiset:</i>	erektiohäiriöt
Tutkimukset	
<i>Melko harvinaiset:</i>	kreatiniinin lisääntyminen, maksa-arvojen suureneminen

Lisätietoja vaikuttavista aineista erikseen

Seuraavia haittavaikutuksia, joita tiedetään ilmenevän monoterapiassa käytettäessä yhtä ainetta erikseen, voi ilmetä Bifril Comp -hoidon aikana:

Tsofenopriili

Kliinisissä tutkimuksissa tsofenopriilihoitoa saaneilla potilailla yleisimmät ACE:n estäjien käytön yhteydessä tyypillisesti esiintyneet haittavaikutukset olivat:

Hermosto	
<i>Yleiset</i>	heitehuimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleiset</i>	yskä
Ruoansulatuselimistö	
<i>Yleiset</i>	pahoinvointi/oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Melko harvinaiset</i>	ihottuma
<i>Harvinaiset</i>	angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Melko harvinaiset</i>	lihaskouristukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Yleiset</i>	väsytys
<i>Melko harvinaiset</i>	astenia

ACE:n estäjähoidon yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Veri ja imukudos

Joillakin potilailla saattaa esiintyä agranulosytoosia ja pansytopeniaa.

Potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, on raportoitu hemolyyttistä anemiamia.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinainen: hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

Harvinainen: masennus, mielialan muutos, unihäiriöt, sekavuustila.

Hermosto

Toisinaan parestesioita, makuuain häiriöitä, tasapainohäiriöitä.

Silmät

Harvinainen: näön sumeneminen.

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinainen: tinnitus.

Umpieritys

Tuntematon: antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä

Sydän

Takykardiaa, sydämentykytystä, sydämen rytmihäiriöitä, angina pectorista, sydäninfarkteja on raportoitu yksittäisinä tapauksina ACE:n estäjähoidon yhteydessä yhdessä matalan verenpaineen kanssa.

Verisuonisto

Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa on esiintynyt vaikea-asteisesti matalaa verenpainetta. Tällaista esiintyy etenkin tietyillä riskiryhmillä (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Matalaan verenpaineeseen liittyy oireina esim. heitehuimausta, heikotuksen tunnetta, näkökyvyn heikkenemistä ja harvoin tajunnantason häiriöitä (synkopee).

Harvoin esiintyy punastelua.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hengenahdistusta, sinuiittia, riniittia, kielitulehdusta, keuhkoputkitulehdusta ja bronkospasmeja on raportoitu harvoin. ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt potilaiden pienellä alajoukolla angioedeeman ilmaantumista, joka on kohdistunut kasvojen ja suunielun kudoksiin. Ylähengitysteihin kohdistunut angioedeema on aiheuttanut yksittäisissä tapauksissa kuolemaan johtaneen hengitysteiden tukkeutumisen.

Ruoansulatuselimistö

Toisinaan voi esiintyä vatsakipua, ripulia, ummetusta ja suun kuivumista.

ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt yksittäisissä tapauksissa haimatulehduksia ja ileusta.

Hyvin harvinainen: ohutsuolen angioedeema.

Maksa ja sappi

ACE:n estäjien käyttöön on yksittäistapauksissa kuvattu liittyneen kolestaattista keltaisuutta ja hepatiittia.

Iho ja ihonalainen kudokset

Toisinaan saattaa esiintyä allergisia ja yliherkkyysoireyhtymiä, kuten kutinaa, nokkosihottumaa, erythema multiformea, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidemialista nekrolyysiä, psoriaasin kaltaisia ihomuutoksia, alopesiaa.

Tähän saattaa liittyä kuumetta, lihaskipua, nivelkipua, eosinofiliaa ja/tai suurentunut tumavasta-ainetiteri.

Hyperhidroosia esiintyy harvoin.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihaskipua saattaa esiintyä toisinaan.

Munuaiset ja virtsatiet

Munuaisten vajaatoimintaa saattaa ilmaantua tai se saattaa pahentua. Akuutteja munuaisten toimintahäiriöitä on raportoitu (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
Virtsaamishäiriöitä esiintyy harvoin.

Sukupuolielimet ja rinnat
Harvinainen: erektiohäiriö.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Hyvin harvinainen: raajojen turvotus ja rintakipu.

Tutkimukset
Suurentuneita veren urea- ja kreatiniinipitoisuuksia, jotka korjautuvat hoidon keskeyttämisen jälkeen, saattaa esiintyä etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, vaikea sydämen vajaatoiminta ja munuaisvaltimoperäinen verenpainetauti.
Muutamilla potilailla on raportoitu hemoglobiinipitoisuuden, hematokriitin, trombosyytti- ja veren valkosolumäärän pienenemistä.
Seerumin maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksien suurenemista on raportoitu.

Hydroklooritiatsidi:
Pelkän hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Veri ja imukudos:
Leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta.

Immuunijärjestelmä:
Anafylaktinen reaktio.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus
Ruokahaluttomuus, elimistön kuivumistila, kihti, diabetes mellitus, metabolinen alkaloosi, hyperurikemia, elektrolyyttitasapainon häiriö (kuten hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, hypokloremia, hyperkalsemia), hyperglysemia, hyperamylasemia.

Psyykkiset häiriöt:
Apatia, sekavuustila, masennus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriö.

Hermosto:
Kouristukset, tajunnantason aleneminen, kooma, päänsärky, heitehuimaus, parestesiat, pareesi

Silmät:
Ksantopsia, näön sumeneminen, myopia (paheneminen), vähentynyt kyynelnesteen erity.

Kuulo ja tasapainoelin
Kierto huimaus (vertigo).

Sydän:
Rytmihäiriöt, sydämentykytys.

Verisuonisto:
Ortostaattinen hypotensio, tromboosi, embolia, sokki.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:
Keuhkotulehdus, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoedeema.

Ruuansulatuselimistö:

Suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu, epämiellyttävä tunne mahassa, ripuli, ummetus, vatsakipu, paralyttinen ileus, ilmavaivat, sialadeniitti, haimatulehdus.

Maksa ja sappi:

Kolestaattinen keltaisuus, kolekystiitti.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Kutina, purppura, nokkosihottuma, valoyliherkkyysoireet, ihottuma, lupus erythematosus, nekrotisoiva vaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Lihaskouristus, lihaskipu.

Munuaiset ja virtsatie:

Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten toimintahäiriö, interstitiaalinen nefriitti, glukosuria.

Sukupuolielimet ja rinnat:

Erektiohäiriö.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Voimattomuus, kuume, väsymys, jano.

Tutkimukset:

EKG-muutokset, suurentunut veren kolesterolipitoisuus, suurentunut veren triglyseridipitoisuus.

4.9. Yliannostus

Yliannostusoireita ovat vaikea hypotensio, sokki, tajunnantason lasku, bradykardia, elektrolyyttihäiriöt ja munuaisten vajaatoiminta.

Hoito on oireidenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata tarkoin, mieluummin teho-osastolla. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee tarkkailla toistuvasti. Hoitotoimenpiteet riippuvat oireiden luonteesta ja vaikeudesta. Jos yliannostuksesta on kulunut vain vähän aikaa, imeytymistä voidaan ehkäistä mahahuuhtelulla ja antamalla adsorboivia aineita ja natriumsulfaattia. Verenpaineen laskiessa potilas asetetaan sokkiasentoon ja harkitaan nestehoitoa ja/tai angiotensiini II -hoitoa. Bradykardiaa tai laaja-alaisia vagusreaktioita hoidetaan atropiinilla. Sydämen tahdistimen käyttöä voidaan harkita. ACE:n estäjät voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä. High-flux-polyakryylinitriilikalvoja tulee välttää.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja nestevajaus liiallisen diureesin takia. Yliannostuksen tavallisimmat oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai korostaa sydämen rytmihäiriöitä, jotka liittyvät digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden samanaikaiseen käyttöön.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja diureetit
ATC-koodi: C09BA15

Tsofenopriiliä ja hydroklooritiatsidia sisältävät yhdistelmätabletit

Bifril Comp on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joka sisältää tsofenopriilia, angiotensiinia konvertoivan entsyymien (ACE:n) estäjää, sekä hydroklooritiatsidia, joka on tiatsididiureetti. Kummallakin aineella on toisiaan täydentävä vaikutus sekä additiivinen antihypertensiivinen vaikutus.

Tsofenopriili on sulfhydryyli-ACE:n estäjä, joka estää angiotensiini I:n muuttumista verisuonia supistavaksi peptidiksi, angiotensiini II:ksi, mikä johtaa vasopressorivaikutuksen ja aldersteronin erityksen vähentymiseen. Jälkimmäinen vähentyminen voi suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta natrium- ja nestehukan yhteydessä. Kun negatiivinen angiotensiini II:n palaute reniinin eritykseen lakkaa, plasman reniiniaktiivisuus lisääntyy.

Tsofenopriilin katsotaan alentavan verenpainetta lähinnä estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää. ACE on identtinen kininaasi II:n kanssa, entsyymin, joka hajottaa bradykiniiniä, voimakasta verisuonia laajentavaa peptidiä, joka näyttää osaltaan vaikuttavan ACE:n estäjien hoitotehtoon.

Hydroklooritiatsidi on diureetti ja verenpainetta alentava aine. Se vaikuttaa distaalisisissa munuaistubuluksissa tapahtuvaan elektrolyyttien reabsorptioon. Hydroklooritiatsidi lisää natriumin ja kloridin eliminaatiota suunnilleen yhtä paljon. Natriureesiin voi liittyä kaliumin ja bikarbonaatin vähentymistä. Luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estämällä tsofenopriilin samanaikainen antaminen korjaa näiden diureettien käyttöön liittyvää kaliumkatoa. Diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa hydroklooritiatsidin antamisesta. Sen huippu ilmenee noin 4 tunnin kuluttua ja kestää noin 6-12 tuntia.

5.2. Farmakokinetiikka

Tsofenopriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikaisella antamisella on hyvin vähän tai ei ollenkaan vaikutusta kummankaan vaikuttavan aineen hyötyosuuteen. Yhdistelmätabletin vaikutus on bioekvivalentisti samanlainen kuin kummankin aineen erikseen samanaikaisesti annettuna.

TSOFENOPRIILI

Tsofenopriili on aihiolääke, ja vaikuttava aine on vapaa sulfohydryyliyhdiste, tsofenopriilaatti, jota muodostuu tioesterihydrolyysissä.

Imeytyminen

Tsofenopriili imeytyy nopeasti ja täydellisesti suun kautta otettuna ja muuttuu lähes täysin tsofenopriilaatiksi, jonka huippupitoisuus veressä ilmenee 1,5 tunnissa tsofenopriilin peroraalisen annon jälkeen. Kerta-annoksen kinetiikka on lineaarista annosvälillä 10-80 mg, eikä kumuloitumista ole tapahtunut, kun tsofenopriilia on annettu 15-60 mg kolmen viikon ajan. Maha-suolikanavassa oleva ruoka vähentää imeytymisnopeutta mutta ei imeytymisen määrää, ja tyhjään mahaan ja ruokailun jälkeen otetun tsofenopriilaatin AUC-arvot ovat melkein samanlaiset.

Jakautuminen

Noin 88 % verenkierrossa kiertävästä radioaktiivisuudesta mitattuna ex-vivo radioaktiivisella aineella merkityn tsofenopriilin antamisen jälkeen sitoutuu plasman proteiineihin, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 96 litraa.

Metabolia

Kahdeksan metaboliittia, jotka edustavat 76 % virtsan radioaktiivisuudesta, on tunnistettu ihmisen virtsasta radioaktiivisesti merkityn tsofenopriilin antamisen jälkeen. Päämetaboliitti on tsofenopriilaatti (22 %), joka metaboloituu useita reittejä pitkin, joita ovat glukoronidikonjugaatio (17 %), sykliisaatio ja glukoronidikonjugaatio (13 %), kysteiniinikonjugaatio (9 %) ja tioliryhmän S-metylaatio (8 %).

Eliminaatio

Laskimoon annettu radioaktiivisesti merkitty tsfenopriilaatti erittyy virtsaan (76 %) ja ulosteeseen (16 %), kun taas suun kautta annetun radioaktiivisesti merkityn tsfenopriilin radioaktiivisuudesta 69 % erittyy virtsaan ja 26 % ulosteeseen. Tämä osoittaa sen, että lääke eliminoituu kahta reittiä, munuaisten ja maksan kautta. Tsfenopriilin puoliintumisaika on 5,5 tuntia, ja sen kokonaispuhdistuma elimistöstä on 1300 ml/min suun kautta annettuna.

Farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaisten toiminta on normaali.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnassa

Verrattaessa tsfenopriilaatin farmakokineettisiä parametrejä radioaktiivisesti merkityn tsfenopriilikalsiumin peroraalisen annon jälkeen todetaan, että tsfenopriilin eliminoituminen elimistöstä on yhtä nopeata lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma >45 ja <90 ml/min) sairastavilla potilailla kuin normaaleilla koehenkilöillä (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min).

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (7- 44 ml/min) sairastavilla potilailla eliminaationopeus laskee noin puoleen normaalista.

Hemodialyysiä ja peritoneaalidialyysiä saavien terminaalivaiheen munuaispotilaiden eliminaationopeus laskee 25 prosenttiin normaalista.

Farmakokinetiikka maksan vajaatoiminnassa

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla, joille on annettu kerta-annoksena radioaktiivisesti merkittyä tsfenopriilia, tsfenopriilaatin C_{max}- ja T_{max}-arvot ovat olleet samanlaiset kuin normaaleilla koehenkilöillä. Kirroosipotilaiden AUC-arvot olivat kuitenkin noin kaksinkertaiset normaalien koehenkilöiden arvoihin verrattuna, joten lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa Bifril Compin alkuannoksen tulee olla vain puolet sellaisten potilaiden annoksesta, joiden maksan toiminta on normaali.

Tsfenopriilin ja tsfenopriilaatin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole farmakokineettisiä tietoja, joten tsfenopriili on vasta-aiheinen näillä potilailla.

HYDROKLOORITIATSIDI

Imeytyminen

Hydroklooritiatsidi imeytyy hyvin (65-75 %) suun kautta annettuna. Pitoisuudet plasmassa riippuvat lineaarisesti annoksesta. Hydroklooritiatsidin imeytyminen riippuu sen suoliston läpi tapahtuvan kulun kestosta, jolloin sitä imeytyy enemmän, jos se kulkee hitaasti suolistossa, esim. aterian yhteydessä otettuna. Kun aineen pitoisuuksia plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, puoliintumisajan vaihteluvälin on todettu olevan plasmassa 5,6-14,8 tuntia, ja huippupitoisuudet ovat ilmenneet plasmassa 1-5 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta.

Jakautuminen

Tiatsidit jakautuvat suuressa määrin elimistön nesteissä ja sitoutuvat suuressa määrin (92 %) plasman proteiineihin, etenkin albumiiniin, korvaavien molekyylien sitoutuessa eniten. Siksi munuaispuhdistuma on vähäisempää kuin aikaisemmillä yhdisteillä ja vaikutuksen kesto pitempi. Hydroklooritiatsidin plasmassa todettavien pitoisuuksien ja verenpaineen laskun määrän välillä ei ole havaittu yhteyttä.

Eliminaatio

Hydroklooritiatsidi erittyy lähinnä munuaisten kautta. Tiatsidi erittyy eniten virtsassa muuttumattomana, ja yli 95 % hydroklooritiatsidista ilmenee muuttumattomana virtsassa 3-6 tunnin kuluttua, kun sitä on annettu suun kautta. Munuaissairautta sairastavilla

hydroklooritiatsidin pitoisuudet ovat plasmassa suurentuneet ja eliminaation puoliintumisaika pidentynyt. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan muttei veri-aivoestettä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tsofenopriilin ja hydroklooritiatsidin kiinteän yhdistelmän ei ole todettu aiheuttavan erityistä riskiä ihmiselle akuuttia toksisuutta, jatkuvan annostuksen toksisuutta ja genotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa.

Kun tutkittiin rottien ja kaniin suvun jatkamiseen kohdistuvaa yhdistelmän toksisuutta tsofenopriili ja HCTZ eivät osoittautuneet teratogeenisiksi. Yhdistelmä suurentaa kuitenkin raskaana olevilla rotilla ja kaneilla huomattavasti pelkän tsofenopriilin aiheuttamaa emoon kohdistuvaa toksisuutta.

Tsofenopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyissä pelkkää tsofenopriiliä koskevissa tutkimuksissa ei ole todettu karsinogeenisuutta.

Hydroklooritiatsidin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Ydin:

selluloosa, mikrokiteinen
laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
hypromelloosi
piidioksidi, kolloidinen, vedetön
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Opadry Pink 02B24436:
hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 400
punainen rautaoksidi (E172)
makrogoli 6000.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVDC/ PVC/alumiini-läpipainopakkaus.
14, 28, 30, 50, 56, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19487

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.10.2005 / 2.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.7.2011