

# Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln

vom 30. März 2009

## Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

### ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorthiazid sowie deren Kombinationsprodukte:

### Einheitliche Texte zu Kontraindikationen und Hinweisen für die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

#### Betroffene Wirkstoffe

1. ACE-Hemmer: *Benazepril, Captopril, Chinapril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Temocapril, Trandolapril, Zofenopril* und ggf. weitere ACE-Hemmer
2. AIIRAs: *Candesartan, Eprosartan, Losartan, Olmesartan, Valsartan* und andere<sup>1</sup>
3. *Hydrochlorothiazid (HCTZ)*

#### Bezug:

1. PhVWP Report on ACE Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs) and Recommendations on the Use during 1st Trimester of Pregnancy, 8<sup>th</sup> October 2007 (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007 Final)
2. PhVWP Report on ACE Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs) and Use during Breast-feeding, 22<sup>th</sup> April 2008 (EMEA/CHMP/PhVWP/212585/2008/Final)
3. Hydrochlorthiazide and Use during Pregnancy, 24<sup>th</sup> June 2008, PhVWP Report (EMEA/CHMP/PhVWP/338663/2008 Final)
4. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) and Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs): Use of during Pregnancy and Lactation, Implementation Plan as agreed by the PhVWP in October 2008
5. ACE/HCTZ, AIIRA/HCTZ: Pregnancy: Proposal from Netherlands, 9<sup>th</sup> December 2008

Hiermit erhalten alle pharmazeutischen Unternehmer, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) für die oben genannten Wirkstoffe Arzneimittelzulassungen haben, im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme **innerhalb von sechs Wochen nach Bekanntmachung im Bundesanzeiger**. Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Arzneimittel wird gebeten, Stellungnahmen mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie zu koordinieren und nach Möglichkeit eine gemeinsame Stellungnahme in zweifacher Ausfertigung und **unter Angabe des unten angeführten Aktenzeichens** beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einzureichen.

---

<sup>1</sup>Für Arzneimittel, die zentral von der EMEA zugelassen wurden, erfolgt die Umsetzung der Beschlüsse der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP unmittelbar durch die EMEA. Es handelt sich hierbei um *Irbesartan*- und *Telmisartan*-haltige Arzneimittel sowie um Kombinationsarzneimittel mit *Valsartan*.

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat für Arzneimittel aus der Gruppe der ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting Enzyme-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRAs oder Sartane) sowie Hydrochlorothiazid (HCTZ) hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos bei der Anwendung in der Schwangerschaft und hinsichtlich des Risikos für Mutter und Kind in der Stillzeit neu bewertet. Es werden für ACE-Hemmer, AIIRAs, HCTZ und für Kombinationsprodukte aus diesen Wirkstoffen - jeweils wirkstoffbezogen - einheitliche Texte hinsichtlich der Kontraindikationen beziehungsweise hinsichtlich der Hinweise zur Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit für notwendig gehalten.

Zur Vereinheitlichung der Produktinformationen in Bezug auf die Anwendung der **ACE-Hemmer und AIIRAs** während der **Schwangerschaft** war im Herbst 2007 von der PhVWP ein englischsprachiger Wortlaut verabschiedet worden, dem der CHMP im Oktober 2008 zugestimmt hat (siehe Bezugspunkt 1 und 4). Im Rahmen der Harmonisierung der Produktinformationen bei von der EMA zentral zugelassenen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe (siehe Fußnote \*) wurde im April 2008 auf der EMA-Homepage dazu eine Pressemitteilung veröffentlicht (EMA/2060061/2008).

Für die Empfehlungen der PhVWP hinsichtlich Schwangerschaft wurden die Studie von Cooper (n engl j med 354; 23, June 8, 2006; [www.nejm.org](http://www.nejm.org)) und weitere unveröffentlichte Daten und Studien erörtert. Aus der Cooper-Studie ergab sich ein Signal für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fehlbildungen (vor allem kardiovaskulären), wenn das Kind während der Schwangerschaft mit ACE-Hemmern, insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft, in Kontakt gekommen war. Die Rolle anderer Faktoren wie die Begleiterkrankungen Diabetes und Hypertonie kann mit den vorhandenen Daten nicht genau abgeschätzt werden. Somit kann das teratogene Potential auf der derzeit verfügbaren Datenbasis nicht sicher belegt werden. Jedoch kann die Anwendung von ACE-Hemmern im ersten Drittel der Schwangerschaft nicht als sicher gelten und sollte vermieden werden. Diese Schlussfolgerungen gelten nach Auffassung des CHMP auch für die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.

Von einer Kontraindikation im ersten Trimester wurde in den europäischen Gremien abgesehen, weil aus der klinischen Praxis bekannt ist, dass einige Frauen mit schwerer Hypertonie oder anderen Risikofaktoren wie Diabetes oder renalen Erkrankungen zu Beginn der Schwangerschaft von den ACE-Hemmern oder AIIRAs profitieren können, bevor sie auf Therapiealternativen umgestellt werden. Außerdem sollte eine Kontraindikation nach der Richtlinie zur Abschätzung des Arzneimittelrisikos in Schwangerschaft und Stillzeit (Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation, EMA/CHMP/203927/2005) nur erfolgen, wenn das Risiko für das ungeborene Kind den potentiellen Nutzen für Mutter oder Kind übersteigt.

Für **Hydrochlorothiazid** wurde in der PhVWP die Notwendigkeit zur Einführung einer Kontraindikation im zweiten und dritten Trimester erörtert mit dem Ergebnis, die Möglichkeit zur Anwendung von Hydrochlorothiazid für Frauen, die andere blutdrucksenkende Arzneimittel nicht anwenden können, zu belassen. Ein einheitlicher Wortlaut wurde beschlossen (siehe Bezugspunkt 3).

Für Kombinationsarzneimittel mit ACE-Hemmern oder AIIRAs und HCTZ wurde von der PhVWP der Vorschlag der Niederlande akzeptiert, jeweils die strengeren Texte in die Produktinformationen zu übernehmen (siehe Bezugspunkt 5).

Die PhVWP stellte fest, dass aufgrund der wenigen verfügbaren Daten keine Empfehlung zur Anwendung von ACE-Hemmern und AIIRAs in der **Stillzeit** gegeben werden kann, die vorhandenen Daten aber nur einen geringen Übergang der genannten Wirkstoffe in die Muttermilch belegen. Die Hinweise wurden dementsprechend für die einzelnen Wirkstoffe differenziert (siehe Bezugspunkt 2).

Zur weiteren Begründung wird auf die Bewertungsberichte der PhVWP verwiesen, die auf der **Webseite** des BfArMs (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ ACE-Hemmer, AIIRAs, HTCZ/ PhVWP Assessment Reports“ zusammen mit den jeweiligen **englisch-sprachigen Wortlauten** für die Fach- und Gebrauchsinformationen zu finden sind.

In Folge der Neubewertungen hält das BfArM die im Folgenden genannten Texte für erforderlich, die jeweils **unter den angegebenen Überschriften** aufzunehmen sind.

## **1. ACE-Hemmer**

### **1.1. Änderungen der Fachinformation**

Für alle ACE-Hemmer sind die folgenden Änderungen oder Ergänzungen in den Abschnitten 4.3., 4.4., 4.6 vorgesehen. Unter der Rubrik „Stillzeit“ gibt es im Abschnitt 4.6 je nach Wirkstoff zwei Varianten. Zusätzlich sind bei den Wirkstoffen, für die Variante B gilt, sowie für Ramipril Ergänzungen im Abschnitt 5.2. vorgesehen.

#### **1.1.1. Schwangerschaft (alle ACE-Hemmer)**

##### Abschnitt 4.3 Kontraindikation

„Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).“

[Eine Kontraindikation in Abschnitt 4.3 zum Stillen wird entsprechend dem Bewertungsbericht der PhVWP durch die vorliegenden Daten nicht gestützt; bitte streichen, sofern gegenwärtig in der Fachinformation angegeben.]

##### Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

„*Schwangerschaft*: Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).“

##### Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

*Schwangerschaft*:

„Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).“
---

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

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

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

## **1.1.2. Stillzeit (Differenzierung nach Wirkstoffen)**

### **1.1.2.1. Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Variante A**

(für *Cilazapril, Delapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Sirapril, Temocapril, Trandolapril, Zofenopril und andere*)

„Stillzeit:

Da keine (bei *Ramipril*: ungenügende) Erkenntnisse zur Anwendung von [Arzneimittel] in der Stillzeit vorliegen, wird [Arzneimittel] nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.“

#### **Variante B**

(für *Benazepril, Captopril, Enalapril, Quinapril*)

„Stillzeit:

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von [Arzneimittel] in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von [Arzneimittel] während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von [Arzneimittel] bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.“

### **1.1.2.2. Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### ***Benazepril***

##### *„Stillzeit:*

Bei 9 Frauen (Zeitraum postpartum nicht erwähnt), die drei Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Benazepril oral erhielten, betrug eine Stunde nach Einnahme der Spitzenwert für die Konzentrationen in der Muttermilch 0,9 µg/L Benazepril und 1,5 Stunden nach Einnahme 2 µg/L für den aktiven Metaboliten Benazeprilat. Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind eine tägliche Dosis von weniger als 0,14% der der Mutter verabreichten Benazeprildosis aufnehmen würde.“

#### ***Captopril***

##### *„Stillzeit:*

In einem Bericht über 12 Frauen, die 3 mal täglich 100 mg Captopril oral einnahmen, betrug im Durchschnitt der Spitzenwert der Konzentrationen in der Milch 4,7µg/L, aufgetreten 3,8 Stunden nach Einnahme. Ausgehend von diesen Daten würde die maximale tägliche Menge für einen gestillten Säugling weniger als 0,002% der täglichen Dosis der Mutter ausmachen.“

#### ***Enalapril***

##### *„Stillzeit:*

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen postpartum betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7µg/L (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/L). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betragen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7µg/L (Bereich 1,2 bis 2,3µg/L). Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16% der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen.

Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betrug die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/L und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/L. Im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug 1,44 µg/L bzw. 0,63 µg/L.

Vier Stunden nach einer Einzeldosis von 5 mg Enalapril bei einer Mutter und 10 mg bei zwei Müttern konnten keine Enalaprilat-Mengen in der Milch nachgewiesen werden (<0,2µg/L).“

#### ***Quinapril***

##### *„Stillzeit:*

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 20 mg Quinapril bei sechs stillenden Frauen betrug das Milch/Plasma-Verhältnis (M/P-Quotient) für Quinapril 0,12. Vier Stunden nach der Gabe wurde kein Quinapril in der Milch entdeckt. Die Quinalaprilat-Konzentrationen in der Milch waren zu allen Zeitpunkten unterhalb der Nachweisgrenze (<5 µg/L). Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind ungefähr 1,6% der der Mutter verabreichten Quinaprilosis aufnehmen würde.“

## ***Ramipril***

### *„Stillzeit:*

Nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte eine Ramipril-Konzentration in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen ist jedoch nicht bekannt.“

## **1.2 Änderungen in der Gebrauchsinformation**

### **1.2.1. Schwangerschaft (alle ACE-Hemmer)**

**[Arzneimittel] darf nicht eingenommen werden**

-, „während der letzten 6 Monate einer Schwangerschaft.  
(Es wird empfohlen, [Arzneimittel] auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit).“

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von [Arzneimittel]**

„Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von [Arzneimittel] in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, und [Arzneimittel] darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von [Arzneimittel] in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit).“

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Schwangerschaft***

„Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, [Arzneimittel] vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von [Arzneimittel] in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und [Arzneimittel] darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von [Arzneimittel] in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.“

### **1.2.2. Stillzeit (Differenzierung nach Wirkstoffen)**

#### **Variante A**

(für *Cilazapril, Delapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Sirapril, Temocapril, Trandolapril, Zofenopril und andere*)

#### ***Stillzeit***

„Teilen sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Die Einnahme von [Arzneimittel] wird stillenden Müttern nicht empfohlen. Ihr Arzt wird eine

andere Behandlung auswählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.“

### **Variante B**

(für *Benazepril, Captopril, Enalapril, Quinapril*)

#### ***Stillzeit***

„Teilen sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Das Stillen von Neugeborenen (in den ersten Wochen nach der Geburt) und besonders von Frühgeburten wird nicht empfohlen, wenn Sie [Arzneimittel] einnehmen.

Bei älteren Säuglingen sollte der Arzt Sie über Nutzen und mögliche Schäden der Anwendung von [Arzneimittel] in der Stillzeit im Vergleich zu Behandlungsalternativen aufklären.“

## **2. Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRAS)**

### **2.1. Änderungen der Fachinformation**

#### Abschnitt 4.3 Kontraindikation

„Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).“

[Eine Kontraindikation in Abschnitt 4.3 zum Stillen wird entsprechend dem Bewertungsbericht der PhVWP durch die vorliegenden Daten nicht gestützt; bitte streichen, sofern gegenwärtig in der Fachinformation angegeben.]

#### Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

„*Schwangerschaft*: Eine Behandlung mit AIIRAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).“

#### Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### ***Schwangerschaft:***

„Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).“
---

„Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare

Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

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

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).“

### ***Stillzeit:***

„Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von [Arzneimittel] in der Stillzeit vorliegen, wird [Arzneimittel] nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.“

## **2.2. Änderungen der Gebrauchsinformation**

### **[Arzneimittel] darf nicht eingenommen werden**

„-während der letzten 6 Monate einer Schwangerschaft.

(Es wird empfohlen, [Arzneimittel] auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit).“

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von [Arzneimittel]**

„Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von [Arzneimittel] in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, und [Arzneimittel] darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von [Arzneimittel] in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit).“

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Schwangerschaft***

„Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, [Arzneimittel] vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von [Arzneimittel] in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und [Arzneimittel] darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von [Arzneimittel] in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.“

### *Stillzeit*

„Teilen sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. [Arzneimittel] wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.“

## **3. Hydrochlorothiazid (HCTZ)**

### **3.1. Änderungen der Fachinformation**

#### **Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

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

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

### **3.2. Änderungen der Gebrauchsinformation**

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

„Sie müssen Ihren Arzt über eine tatsächliche oder vermutete Schwangerschaft informieren. In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen dann zu einem anderen Medikament als [Arzneimittel] raten, da [Arzneimittel] nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen wird. Das liegt daran, dass [Arzneimittel] in die Plazenta gelangt und dass es bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat zu gesundheitsschädigenden Wirkungen für den Fötus und das Neugeborene kommen kann.“

## 4. Kombinationsprodukte

### 4.1. ACE-Hemmer oder AIIRAs in Kombination mit HCTZ

#### Fachinformation

Zusätzlich zu den oben in den Kapiteln 1 oder 2 genannten Texten für ACE-Hemmer beziehungsweise AIIRAs hält das BfArM es für erforderlich, für Kombinationsarzneimittel mit HCTZ den im Folgenden genannten Text im Abschnitt 4.6 an den entsprechenden Stellen einzufügen:

„Aufgrund der Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationsarzneimittels in der Schwangerschaft wird die Anwendung von [Arzneimittel] während des ersten Trimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von [Arzneimittel] ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).“

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

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

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

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

< keine Ergänzungen in der Gebrauchsinformation >

### 4.2. Kombinationsprodukte mit $\beta$ -Blockern, Calciumkanalblockern oder Kalium-sparenden Diuretika

Für Kombinationsprodukte von ACE-Hemmern, AIIRAs oder HCTZ mit  $\beta$ -Blockern, Calciumkanalblockern oder Kalium-sparenden Diuretika werden dieselben Texte wie für die entsprechenden Mono-Arzneimittel für erforderlich gehalten. Im Zweifel sollen die Texte mit den weitergehenden Sicherheitsanforderungen übernommen werden.

## 5. Weiteres Vorgehen

Ein weiteres Vorgehen nach dem Stufenplan und damit ein kostenpflichtiger Bescheid kann vermieden werden, wenn dem BfArM unter Bezug auf das unten genannte Aktenzeichen **innerhalb der Anhörungsfrist** verbindlich mitgeteilt wird, dass die Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen für die betroffenen Arzneimittel **wörtlich** übernommen werden. Zum Verfahrensablauf wird auf die BfArM-Webseite (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ ACE\_AIIRAs\_HCTZ/ Hinweise für pharmazeutische Unternehmer“ verwiesen. Dort sind Formblätter zur Einreichung der Änderungsanzeigen beziehungsweise Variations für Arzneimittel, die im gegenseitigen Anerkennungsverfahren, dezentral oder rein national zugelassen wurden, verfügbar. Es wird gebeten, diese **Formblätter zu verwenden**.

Wir weisen darauf hin, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühest möglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Aktenzeichen: 75.02-3822-V 11697-7828/09  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53113 Bonn

Bonn, den 30. März 2009  
Professor Dr. Johannes Löwer