



Datum: 13. September 2011
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43(0)505 55 –36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-110913-23010-A-PHV
Ihr Zeichen:

**Betreff: Hydrochlorothiazid/ ACE-Hemmer / Angiotensin-II-Antagonisten-
hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und
Gebrauchsinformationen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf Daten aus Spontanberichten kam die CHMP Pharmacovigilance Working Party in der Sitzung vom Juni 2011 zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Hydrochlorothiazid / ACE-Hemmer / Angiotensin-II-Antagonisten** – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen (siehe http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/PhVWP_Recommendations/HCTz/CMDh_PhVWP_031_2011_update.pdf).

Hydrochlorothiazid und Enalapril

1. Fachinformation

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen:

Kontraindikation: Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Schwangerschaft:

Eine Therapie mit ACE-Hemmern soll während einer Schwangerschaft nicht 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, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).



Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:

Schwangerschaft:

ACE-Hemmer

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit dem 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, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen Behandlung begonnen werden. Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid 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 Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie verursachen.

Hydrochlorothiazid soll nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht.

Hydrochlorothiazid soll bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht angewendet werden, außer in den seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

Stillzeit

Enalapril:

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigten äußerst geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2). Obwohl diese Konzentrationen klinisch unbedeutend



erscheinen, wird die Anwendung von [Produkt] während des Stillens von Frühgeborenen und während der ersten Wochen nach der Geburt nicht empfohlen, da ein hypothetisches Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen besteht und es keine ausreichenden klinischen Erfahrungen gibt.

Im Falle älterer Säuglinge, kann die Anwendung von [Produkt] bei einer stillenden Frau in Erwägung gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unbedingt erforderlich ist und das Kind in Hinblick auf etwaige Nebenwirkungen beobachtet wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von [Produkt] während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn [Produkt] während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften:

Stillzeit:

4 bis 6 Stunden nach der Einnahme einer oralen Einzeldosis von 20mg betrug bei fünf Frauen nach der Geburt die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Muttermilch 1,7µg/l (Bereich 0,54 bis 5,9µg/l). Die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalaprilat lag bei 1,7µg/l (Bereich 1,2 bis 2,3µg/l); diese Spitzenkonzentrationen traten im Zeitraum von 24 Stunden zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Wenn man die Spitzenkonzentrationen in der Muttermilch heranzieht, würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, maximal 0,16% der gewichtsangepassten Dosis der Mutter aufnehmen.

Eine Frau, die über 11 Monate täglich 10 mg Enalapril einnahm, hatte in der Muttermilch 4 Stunden nach der Einnahme Enalapril-Spitzenkonzentrationen von 2µg/l und ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme Enalaprilat-Spitzenkonzentrationen von 0,75µg/l. Die in der Muttermilch über 24 Stunden gemessene Gesamtmenge von Enalapril betrug 1,44µg/l, die von Enalaprilat 0,63µg/l.

Enalaprilatspiegel in der Muttermilch waren bei einer Mutter nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg Enalapril und bei 2 anderen Müttern nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg 4 Stunden nach der Einnahme nicht mehr nachweisbar (<0,2µg/l); die Enalaprilspiegel wurden nicht ermittelt.

2. Gebrauchsinformation

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Produkt> beachten?

<Produkt> darf nicht eingenommen werden,

...

Wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind.

Es ist auch besser, <Produkt> in der frühen Schwangerschaft zu vermeiden – siehe Abschnitt Schwangerschaft.)

...



Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

...

Geben Sie unbedingt Ihrem Arzt Bescheid, wenn Sie glauben dass Sie schwanger sind (oder wenn Sie eine Schwangerschaft planen). <Produkt> wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihrem Baby in dieser Phase schweren Schaden zufügen kann (siehe Abschnitt Schwangerschaft).

...

Schwangerschaft und Stillzeit

...

Schwangerschaft

Geben Sie unbedingt Ihrem Arzt Bescheid, wenn Sie glauben dass Sie schwanger sind (oder wenn Sie eine Schwangerschaft planen). Ihr Arzt wird Ihnen normalerweise raten, die Einnahme von <Produkt> zu beenden wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder sobald Sie wissen dass Sie schwanger sind und wird Ihnen ein anderes Medikament statt <Produkt> verschreiben. <Produkt> wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihrem Baby in dieser Phase schwere Schäden zufügen kann.

Stillzeit

Geben Sie Ihrem Arzt Bescheid, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen möchten. <Produkt> wird für stillende Mütter nicht empfohlen.