



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 November 2024<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/529570/2024  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen

Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2024

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es ist auf der Website zu den [Empfehlungen des PRAC zu Sicherheitssignalen](#) (nur in englischer Sprache) zu finden.

Neu in die Produktinformationen einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text ist ~~durchgestrichen~~.

### **1. Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB): Azilsartan; Candesartan; Eprosartan; Irbesartan; Losartan; Olmesartan; Telmisartan; Valsartan (Einzelinhaltsstoff und Fixdosiskombinationen) – intestinales Angioödem (EPITT-Nr. 20104)**

*Unter Berücksichtigung des bereits bestehenden Wortlauts in einigen national zugelassenen Arzneimitteln muss der Text von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen möglicherweise an einzelne Arzneimittel angepasst werden.*

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

##### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Für Olmesartan, Irbesartan, Valsartan, Losartan und Candesartan:*

##### Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, [einschließlich <INN>] behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten

---

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte <INN> abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

*Für Azilsartan, Eprosartan und Telmisartan:*

#### Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte <INN> abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

#### 4.8. Nebenwirkungen

*Für Olmesartan, Irbesartan, Valsartan, Losartan und Candesartan: Aufnahme in die Tabelle der Nebenwirkungen für den jeweiligen ARB. Für Losartan, Olmesartan und Irbesartan sollte die Häufigkeitsangabe „selten“ sein. Für Valsartan und Candesartan sollte die Häufigkeitsangabe „sehr selten“ sein:*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

#### Intestinales Angioödem

*Für Azilsartan, Eprosartan und Telmisartan:*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde über Fälle von intestinalen Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Packungsbeilage**

Für alle ARB (Olmesartan, Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Valsartan, Losartan und Telmisartan):

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Bezeichnung des Arzneimittels> beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall nach der Einnahme von < Produktname > bemerken. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von <Produktname> nicht eigenmächtig.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

*Für Olmesartan, Irbesartan, Valsartan, Losartan und Candesartan: Aufnahme in die Tabelle der Nebenwirkungen für den jeweiligen ARB. Für Losartan, Olmesartan und Irbesartan sollte die Häufigkeitsangabe „selten“ sein. Für Valsartan und Candesartan sollte die Häufigkeitsangabe „sehr selten“ sein:*

Intestinales Angioödem: eine Schwellung des Darms mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall

*Für Azilsartan, Eprosartan und Telmisartan:*

Häufigkeit „nicht bekannt“: Intestinales Angioödem: eine Schwellung des Darms mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall wurde nach der Anwendung ähnlicher Arzneimittel berichtet.

## **2. Paracetamol (Einzelinhaltsstoff - und Fixdosiskombinationen) – metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-Azidose (EPITT-Nr. 20105)**

*Unter Berücksichtigung des bereits bestehenden Wortlauts in einigen national zugelassenen Arzneimitteln muss der Text von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen möglicherweise an einzelne Arzneimittel angepasst werden.*

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

#### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden ~~Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit~~

~~vergrößerter Anionenlücke (high anion-gap metabolic acidosis (HAGMA) besteht, insbesondere bei~~ Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z.B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. ~~sowie bei Patienten, die Paracetamol in maximalen~~

~~Tagesdosen anwenden.~~ Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung, der

~~Untersuchungen auf Pidolsäure (Synonym: „5-Oxoprolin“), empfohlen.~~ Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

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

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.8. Nebenwirkungen

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

#### **Packungsbeilage**

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von <Bezeichnung des Arzneimittels> beachten?

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>

[...]

wenn Sie an schweren Krankheiten leiden, einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung oder Sepsis (wenn Bakterien und ihre Giftstoffe im Blut kreisen und zu Organschäden führen), oder wenn Sie an Mangelernährung oder chronischer Alkoholkrankheit leiden oder wenn Sie zusätzlich Flucloxacillin (ein Antibiotikum) einnehmen. Bei Patienten in diesen Situationen wurde über eine schwere Erkrankung berichtet, die als metabolische Azidose (eine Störung des Bluts und des Flüssigkeitshaushalts) bezeichnet wird. Sie trat auf, wenn Paracetamol in normalen Mengen über einen längeren Zeitraum angewendet wurde oder wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin angewendet wurde. Zu den Zeichen einer metabolischen Azidose können gehören: starke Atembeschwerden mit tiefer schneller Atmung, Benommenheit, Übelkeit und Erbrechen.

<Einnahme><Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen><anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen><angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen><anzuwenden>

— Flucloxacillin (Antibiotikum), wegen des schwerwiegenden Risikos für Störungen des Bluts und des Flüssigkeitshaushalts (~~sogenannte~~ metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke), die dringend behandelt werden müssen (~~Siehe Abschnitt 2~~). ~~Diese können insbesondere bei schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis (wenn Bakterien und ihre Toxine im Blut zirkulieren und zu Organschäden führen), Mangelernährung, chronischem Alkoholismus und bei Anwendung der maximalen Tagesdosen von Paracetamol auftreten.~~

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Eine schwere Erkrankung, die das Blut saurer machen kann (sogenannte metabolische Azidose), bei Patienten mit schweren Erkrankungen, die Paracetamol <anwenden><einnehmen> (siehe Abschnitt 2)