

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Piretanid / Ramipril, Piretanid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur zu lebensbedrohlichem Angioödem hinsichtlich der Notwendigkeit, eine spezifische Notfalltherapie anstelle einer Therapie zur Behandlung einer histaminvermittelten Anaphylaxie wie Epinephrin/Adrenalin, Kortikoide, Antihistaminika oder H2-Rezeptor-Antagonisten einzuführen, und unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten zu Angioödem-Fällen, die nach mehreren Monaten oder Jahren der Behandlung aufgetreten sind, wird empfohlen, den bestehenden Warnhinweis für das Management dieser Nebenwirkung zu ändern. Die Produktinformation von Piretanid / Ramipril-haltigen Arzneimitteln sollte entsprechend geändert werden.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Piretanid / Ramipril, Piretanid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Piretanid / Ramipril, Piretanid enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen von Piretanid / Ramipril-haltigen Arzneimitteln, unverändert ist. Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation von Piretanid / Ramipril-haltigen Arzneimitteln aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Angioödem – Kopf, Hals oder Extremitäten

*Wenn ein Angioödem während der Behandlung auftritt, muss [Arzneimittelname] sofort abgesetzt werden. Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfs ~~wurden~~ **können jederzeit** während der Therapie mit ACE-Hemmern ~~beobachtet~~ **auftreten**.*

*~~Die Notfallbehandlung lebensbedrohlicher~~ **Bei Angioödem, die durch ACE-Hemmer induziert sind, kann die Anwendung von Epinephrin/Adrenalin unwirksam sein** ~~beinhaltet die sofortige Gabe von Epinephrin (subkutan oder langsam intravenös injiziert) unter EKG-Kontrolle und Blutdrucküberwachung. Der Patient sollte hospitalisiert, über mindestens 12 bis 24 Stunden überwacht und erst nach vollständigem Abklingen der Symptome entlassen werden.~~*

- Abschnitt 4.9

Die Empfehlungen für das Überdosierungsmanagement sollten wie folgt entfernt werden:

~~Notfalltherapie eines Angioödems~~

~~Bei einem lebensbedrohlichen angioneurotischen Ödem mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen: Sofortige subkutane Gabe von 0,3 bis 0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoidgabe. Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H₂-Rezeptor-Antagonisten empfohlen. Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-Inaktivator erwogen werden. Der Patient sollte ins Krankenhaus eingewiesen und mindestens 12 bis 24 Stunden lang überwacht werden. Er sollte erst entlassen werden, wenn die Symptome sich vollständig zurückgebildet haben.~~

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

*Wenn plötzlich Gewebeschwellungen (Angioödeme) während der Behandlung auftreten, muss [Arzneimittelname] sofort abgesetzt werden. **Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten**. Ein durch ACE-Hemmer ausgelöstes Angioödem kann mit Beteiligung von Kehlkopf, Rachen und/oder Zunge verlaufen (siehe Maßnahmen unter „4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Gewebeschwellungen der Lippen, des Gesichts und der Gliedmaßen können ebenfalls auftreten.*

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2026
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. Mai 2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09. Juli 2026