

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Chlorphenaminmaleat / Paracetamol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanmeldungen zum Risiko für eine Methämoglobinämie bei Anwendung bei Patienten mit G6PD-Mangel und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Chlorphenamin / Paracetamol und Methämoglobinämie und hämolytischer Anämie zumindest als plausible Möglichkeit erachtet.

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur zu disseminierter intravasaler Koagulopathie nach Überdosierung von Paracetamol, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einem Fall, einer positiven Dechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus wird ein kausaler Zusammenhang mit Chlorphenamin / Paracetamol zumindest als plausible Möglichkeit erachtet.

Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen Chlorphenamin/Paracetamol-haltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollte.

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 Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Chlorphenaminmaleat / Paracetamol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Chlorphenaminmaleat / Paracetamol enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, 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 aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4: (nur für Zeranol [Zentiva])

Ein Warnhinweis ist hinzuzufügen wie folgt:

Paracetamol ist in den folgenden Situationen mit Vorsicht anzuwenden:

- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase(G6PD)-Mangel (kann zu Methämoglobinämie und hämolytischer Anämie führen)

- Abschnitt 4.9 (alle Arzneimittel)

Die Zeichen oder Symptome einer Überdosierung sind wie folgt zu ändern:

- Aufgrund von Paracetamol:

Bei Überdosierung besteht das Risiko einer schweren Lebertoxizität, insbesondere bei älteren Personen, Kleinkindern, Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, chronischem Alkoholkonsum, chronischer Mangelernährung, Anwendung von Enzyminduktoren und bei sehr schlanken Erwachsenen (< 50 kg KG).

Eine Lebertoxizität tritt häufig erst 24 bis 48 Stunden nach der Einnahme auf. Eine Überdosierung kann tödlich sein. Bei Überdosierung ist umgehend ein Arzt zu konsultieren, auch wenn keine Symptome vorhanden sind.

Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Bauchschmerzen treten in der Regel innerhalb der ersten 24 Stunden auf.

Eine starke Überdosierung kann eine schwere Lebertoxizität mit hepatischer Zytolyse hervorrufen, die eine hepatozelluläre Insuffizienz, metabolische Azidose und Enzephalopathie zur Folge hat, was zu Koma und zum Tod führen kann. Gleichzeitig wurden erhöhte Spiegel der Leber-Transaminasen (AST, ALT), der Lactatdehydrogenase und des Bilirubins beobachtet. **Eine Überdosierung kann außerdem zu disseminierter intravasaler Gerinnung führen.**

Packungsbeilage

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- wenn Sie an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase(G6PD)-Mangel leiden (kann eine hämolytische Anämie (Blutarmut) verursachen)

3. Wie ist X einzunehmen?

Wenn Sie eine größere Menge von X eingenommen haben, als Sie sollten:

- aufgrund von Paracetamol:

[...]

Eine Überdosierung kann außerdem zu Gerinnungsstörungen (Blutgerinnsel und Blutungen) führen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	20. Dezember 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. Februar 2025