

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for paracetamol (i.v. formulering) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Efter gennemgang af alle tilgængelige data, bekræftede PRAC risikoen for metabolisk acidose med højt anion-gap, når paracetamol blev anvendt samtidigt med flucloxacillin, og anbefalede i oktober 2017 (PRAC anbefalinger til signaler vedtaget på PRAC møde d. 25.-29. september 2017) at opdatere afsnittene 4.4, 4.5 og 4.8 i produktinformationen for produkter indeholdende flucloxacillin for at nævne risikoen og en advarsel i tilfælde af samtidig administration af flucloxacillin og paracetamol.

På baggrund af anbefalingen fra signalet vurderet for flucloxacillin og de rapporterede tilfælde, anbefaler PRAC at opdatere produktinformationen for produkter indeholdende paracetamol med henblik på at øge sundhedspersoners bevidsthed om denne lægemiddel interaktion, som kan være alvorlig og dødelig.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for paracetamol (i.v. formulering) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder paracetamol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende paracetamol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

Afsnit 4.4

Forsigtighed tilrådes, når paracetamol gives samtidigt med flucloxacillin på grund af den forhøjede risiko for metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA), særligt for patienter med svært nedsat nyrefunktion, sepsis, fejlnæring og andre kilder til glutathionmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), så vel som for dem, der anvender maksimale daglige doser af paracetamol. Tæt monitorering anbefales herunder måling af 5-oxoprolin i urinen.

Afsnit 4.5

Der bør udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes samtidig med flucloxacillin, idet samtidig brug kan være forbundet med metabolisk acidose med højt anion-gap, særligt hos patienter med risikofaktorer (se afsnit 4.4).

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage <produktnavn>
[...]

Brug af anden medicin sammen med paracetamol

Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- **flucloxacillin (antibiotika) på grund af en alvorlig risiko for blod- og væskeforstyrrelser (metabolisk acidose med højt anion-gap), som skal behandles øjeblikkeligt og som kan forekomme særligt i tilfælde af svært nedsat nyrefunktion, blodforgiftning (hvor bakterier og deres giftstoffer cirkulerer rundt i blodet og medfører organskader), fejlnæring, kronisk alkoholisme, og hvis de maksimale daglige doser af paracetamol anvendes.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	13/03/2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	12/05/2022