

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 Paracetamol (intravenöse Anwendung) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten bestätigte der PRAC das Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol mit Flucloxacillin und empfahl im Oktober 2017 (PRAC-Empfehlungen zu Signalen, die auf der PRAC-Sitzung vom 25. bis 29. September 2017 angenommen wurden), die Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8 für die Produktinformationen von Flucloxacillin-haltigen Arzneimitteln zu aktualisieren, um dieses Risiko zu erwähnen und einen Warnhinweis für die gleichzeitige Verabreichung von Flucloxacillin und Paracetamol aufzunehmen.

In Anbetracht der Empfehlung des bewerteten Signals für Flucloxacillin und der gemeldeten Fälle empfiehlt der PRAC, die Produktinformationen für paracetamolhaltige Arzneimittel zu aktualisieren, um die Angehörigen der Gesundheitsberufe für diese Arzneimittelwechselwirkung, die schwerwiegend und tödlich sein kann, zu sensibilisieren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen 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 Paracetamol (intravenöse Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, die Paracetamol (intravenöse Anwendung) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Paracetamol (intravenöse Anwendung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

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 schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis, Mangelernährung und anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) sowie bei Patienten, die Paracetamol in maximalen Tagesdosen anwenden. Eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Untersuchungen auf Pidolsäure (Synonym: „5-Oxoprolin“) im Urin, wird empfohlen.

Abschnitt 4.5

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

Packungsbeilage

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

[...]

Anwendung von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden:

- Flucloxacillin (Antibiotikum), wegen des schwerwiegenden Risikos von Blut- und Flüssigkeitsanomalien (metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke), die dringend behandelt werden müssen. 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.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13. März 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	12. Mai 2022