

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le paracétamol (formulation IV), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Après avoir examiné toutes les données disponibles, le PRAC a confirmé le risque d'acidose métabolique à trou anionique élevé lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, et a recommandé en octobre 2017 (recommandations du PRAC sur les signaux adoptés lors de la réunion du PRAC du 25 au 29 septembre 2017) de mettre à jour les sections 4.4, 4.5 et 4.8 de l'information des produits contenant de la flucloxacilline afin de mentionner ce risque et une mise en garde en cas d'administration concomitante de flucloxacilline et de paracétamol.

Compte tenu de la recommandation du signal évalué pour la flucloxacilline et des cas rapportés, le PRAC recommande de mettre à jour l'information des produits contenant du paracétamol afin de sensibiliser les professionnels de santé à cette interaction médicamenteuse qui peut être grave et fatale.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au paracétamol (formulation IV), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du paracétamol (formulation IV) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du paracétamol (formulation IV) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

## Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4

**La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.**

Rubrique 4.5

**Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).**

## Notice

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER <nom du produit>

[...]

Autres médicaments et paracétamol

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

**-de la flucloxacilline (antibiotique), en raison d'un risque grave d'anomalie sanguine et plasmatique (acidose métabolique à trou anionique élevé) qui doit faire l'objet d'un traitement urgent et qui peut survenir notamment en cas d'insuffisance rénale sévère, de septicémie (lorsque les bactéries et leurs toxines circulent dans le sang entraînant des lésions aux organes), de malnutrition, d'alcoolisme chronique et si les doses quotidiennes maximales de paracétamol sont utilisées.**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de janvier 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	13 mars 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	12 mai 2022