

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione (i)
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per paracetamolo (formulazioni e.v.), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Dopo aver esaminato tutti i dati disponibili, il PRAC ha confermato il rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina e ha raccomandato nell'ottobre 2017 (raccomandazioni del PRAC sui segnali adottate nella riunione del PRAC del 25-29 settembre 2017) di aggiornare le sezioni 4.4 , 4.5 e 4.8 delle informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti flucloxacillina per menzionare questo rischio e cautela in caso di somministrazione concomitante di flucloxacillina e paracetamolo.

Date le raccomandazioni sui segnali valutate per la flucloxacillina e i casi riportati, il PRAC raccomanda di aggiornare le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti paracetamolo, in modo da aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari riguardo questa interazione tra farmaci che può essere severa e fatale.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su paracetamolo (formulazioni e.v.) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) paracetamolo (formulazione e.v.) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti paracetamolo (formulazione e.v.) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul(i) medicinale(i) autorizzato (i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)>

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria.

Paragrafo 4.5

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere <denominazione del prodotto>

[...]

Altri medicinali e paracetamolo

Informi il medico o farmacista se sta prendendo:

-flucloxacillina (antibiotico), a causa di un grave rischio di alterazioni del sangue e dei liquidi (acidosi metabolica con gap anionico elevato) che deve essere trattata urgentemente e che può verificarsi in particolare in caso di grave compromissione renale, sepsi (quando i batteri e le loro tossine circolano nel sangue portando a danni d'organo), malnutrizione, alcolismo cronico e se vengono utilizzate le dosi massime giornaliere di paracetamolo.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di gennaio 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	13 marzo 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	12 maggio 2022