

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor paracetamol (i.v. formulering), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens bevestigde het PRAC het risico van metabole acidose met verhoogde anion gap wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt, en adviseerde in oktober 2017 (PRAC-aanbevelingen over signalen aangenomen tijdens de PRAC-vergadering van 25-29 september 2017) om de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8 in de productinformatie van flucloxacilline-bevattende producten bij te werken om dit risico en een waarschuwing te vermelden in geval van gelijktijdige toediening van flucloxacilline en paracetamol.

Gezien de aanbeveling van het beoordeelde signaal voor flucloxacilline en de gerapporteerde gevallen, beveelt het PRAC aan om de productinformatie van paracetamol-bevattende producten bij te werken om de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bewuster te maken van deze geneesmiddeleninteractie die ernstig en fataal kan zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor paracetamol (i.v. formulering) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddel(en) die paracetamol (i.v. formulering) bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die paracetamol (i.v. formulering) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

## Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), alsmede bij patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoproline, wordt aanbevolen.

Rubriek 4.5

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4)

## Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[...]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het uw arts of apotheker als u de volgende geneesmiddelen inneemt:

- flucloxacilline (antibiotica), omdat dit kan leiden tot een ernstig risico op bloed- en vochtafwijkingen (metabole acidose met verhoogde anion gap) die dringend moeten worden behandeld. Ze kunnen met name voorkomen bij mensen bij wie de nieren niet goed werken (nierinsufficiëntie), met bloedvergiftiging (sepsis wat tot beschadiging van organen kan leiden), ondervoeding, langdurig alcoholisme, en bij gebruik van de maximale dagelijkse doses paracetamol.

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	13 maart 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	12 mei 2022