

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> 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 periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per clorfenamina maleato/paracetamolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili sul rischio di metaemoglobina nel sangue in caso di somministrazione in pazienti con carenza di G6PD, presenti in letteratura e provenienti da segnalazioni spontanee, e sulla base di un meccanismo d'azione plausibile, una relazione causale tra clorfenamina/paracetamolo e metaemoglobina nel sangue e anemia emolitica è considerata almeno una possibilità ragionevole.

Sulla base dei dati disponibili sulla coagulazione intravascolare disseminata in seguito a sovradosaggio di paracetamolo, presenti in letteratura, che includono un caso con una relazione temporale stretta, un de-challenge positivo e sulla base di un meccanismo d'azione plausibile, una relazione causale con clorfenamina/paracetamolo è considerata almeno una possibilità ragionevole.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto di medicinali contenenti clorfenamina/paracetamolo debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su clorfenamina/paracetamolo, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti clorfenamina/paracetamolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale.

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4: (solo per Zerinol [Zentiva])

Deve essere aggiunto il seguente avvertimento:

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nelle seguenti circostanze:

- Carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) (può portare a metemoglobinemia e anemia emolitica)

- Paragrafo 4.9 (tutti i prodotti)

I segni e sintomi di sovradosaggio devono essere modificati come segue:

- Dovuto al paracetamolo:

Con il sovradosaggio c'è un rischio di tossicità epatica severa, in particolare negli anziani, nei bambini piccoli, in caso di insufficienza epatica o renale, consumo cronico di alcol, malnutrizione cronica, in caso di utilizzo di induttori enzimatici e in adulti molto magri (<50 kg).

La tossicità epatica spesso non si verifica fino a 24-48 ore dopo l'ingestione. Il sovradosaggio può essere fatale. In caso di sovradosaggio, deve essere immediatamente consultato un medico anche in assenza di sintomi.

Sintomi: nausea, vomito, anoressia, pallore, dolore addominale che si verifica generalmente entro le prime 24 ore.

Un forte sovradosaggio causa tossicità epatica severa, con citolisi epatica, e conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che può portare a coma e decesso. Al contempo sono stati osservati livelli elevati di transaminasi epatiche (AST, ALT), lattato deidrogenasi e bilirubina. **Il sovradosaggio può anche provocare coagulazione intravascolare disseminata.**

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere XXX.

- in caso di carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) (può portare ad anemia emolitica)

3. Come prendere X

Se prende più X di quanto deve:

- dovuto al paracetamolo:

[...]

Il sovradosaggio può anche portare a: disturbi della coagulazione (formazione di coaguli e

sanguinamento).

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 novembre 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	20/12/2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27/2/2025