

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för klorfenaminmaleat/paracetamol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för methemoglobinemi vid administrering till patienter med G6PD-brist, från litteraturen och spontana fall, och mot bakgrund av en plausibel verkningsmekanism, anses ett orsakssamband mellan klorfenamin/paracetamol och methemoglobinemi och hemolytisk anemi vara minst en rimlig möjlighet.

Med hänsyn till tillgängliga uppgifter om disseminerad intravasal koagulation efter överdosering av paracetamol från litteraturen, inklusive i ett fall ett nära tidsmässigt samband, en positiv utsättning och med hänsyn till en trolig verkningsmekanism, anses ett orsakssamband med klorfenamin/paracetamol åtminstone vara en rimlig möjlighet.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller klorfenamin/paracetamol bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för klorfenaminmaleat/paracetamol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller klorfenaminmaleat/paracetamol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4: (endast för Zerinol [Zentiva])

Följande varning ska läggas till:

Paracetamol ska administreras med försiktighet i följande i fall:

- Glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD)-brist (kan leda till methemoglobinemi och hemolytisk anemi)

- Avsnitt 4.9 (alla produkter)

Tecken och symptom på överdosering bör ändras enligt följande:

- På grund av paracetamol:

Med överdosering finns det en risk för allvarlig levertoxicitet, särskilt hos äldre, små barn, vid lever- eller njurinsufficiens, kronisk alkoholkonsumtion, kronisk undernäring, vid användning av enzyminducerande medel och hos mycket magra vuxna (<50 kg).

Levertoxiciteten uppträder ofta inte förrän 24 till 48 timmer efter intag. Överdoseringsen kan vara dödlig. Vid överdosering ska läkare omedelbart konsulteras, även om inga symtom föreligger.

Symtom på överdosering: Illamående, kräkningar, anorexi, blekhet, buksmärter uppträder vanligen inom de första 24 timmarna.

En kraftig överdosering orsakar allvarlig levertoxicitet, med levercytolys, vilket resulterar i hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati, vilket kan leda till koma och död. Samtidigt har förhöjda nivåer av levertransaminaser (AST, ALT), laktatdehydrogenas och bilirubin observerats. **Överdoseringsen kan också leda till disseminerad intravasal koagulation.**

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar XXX

- i fall du har brist på ett enzym som heter Glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) (kan leda till hemolytisk anemi)

3. Hur du tar X

Om du har tagit för stor mängd av X:

- på grund av paracetamol:

[...]

Överdoseringsen kan också leda till: koagulationsstörningar (blodpropp och blödningar).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	November 2024 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	20 December 2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	27 Februari 2025