

Anlage I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Flucloxacillin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten in Bezug auf das Risiko einer **Hypokaliämie**, sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der federführende Mitgliedsstaat der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Flucloxacillin und Hypokaliämie zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Flucloxacillin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten in Bezug auf **Ösophagusschmerzen und damit verbundene Nebenwirkungen**, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen und eines positiven De-Challenge in 10 Fällen, sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der federführende Mitgliedstaat der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen oralen Darreichungsformen von Flucloxacillin und Speiseröhrenschmerzen und den damit verbundenen Nebenwirkungen zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die orale Darreichungsformen von Flucloxacillin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Flucloxacillin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Flucloxacillin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Flucloxacillin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anlage II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

1) Für ALLE Darreichungsformen von Flucloxacillin enthaltenden Arzneimitteln:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Der folgende Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Bei Verwendung von Flucloxacillin, besonders in hohen Dosierungen, kann eine (potenziell lebensbedrohliche) Hypokaliämie auftreten. Eine durch Flucloxacillin hervorgerufene Hypokaliämie kann gegen eine Kaliumsupplementierung resistent sein. Während der Behandlung mit höheren Dosierungen von Flucloxacillin werden regelmäßige Messungen des Kaliumspiegels empfohlen. Dieses Risiko sollte ebenfalls beachtet werden, wenn Flucloxacillin mit Hypokaliämie-induzierenden Diuretika kombiniert wird oder wenn weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypokaliämie (z.B. Mangelernährung, Dysfunktion der Nierenkanälchen) vorhanden sind.

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) hinzugefügt werden in der Systemorganklasse „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ mit nicht bekannter Häufigkeit (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Hypokaliämie

Packungsbeilage

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <,> <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>:

Bei Verwendung von Flucloxacillin, besonders in hohen Dosierungen, kann es zu einer Absenkung des Kaliumspiegels im Blut kommen (Hypokaliämie). Während der Behandlung mit höheren Dosierungen von Flucloxacillin wird Ihr Arzt gegebenenfalls Ihren Kaliumspiegel regelmäßig messen.

- Abschnitt 4. 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Herabgesetzte Kaliumwerte im Blut (Hypokaliämie), die Muskelschwäche, Muskelzucken oder einen anormalen Herzrhythmus verursachen können.

2) Für ORALE Darreichungsformen von Flucloxacillin enthaltenden Arzneimitteln:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Unterabschnitt „Art der Anwendung“

[Für Hartkapseln und Tabletten]

[Produktname] [pharmazeutische Form] sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die [pharmazeutische Form] sollten mit einem ganzen Glas Wasser (250 ml) eingenommen werden, um das Risiko von Speiseröherschmerzen zu verringern (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten sich nach der Einnahme von [Produktname] nicht sofort hinlegen.

[Für Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen]

[Produktname] Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Nach der Einnahme sollte ein ganzes Glas Wasser (250 ml) getrunken werden, um das Risiko von Speiseröherschmerzen zu verringern (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten sich nach der Einnahme von [Produktname] nicht sofort hinlegen.

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) in der Systemorganklasse "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" mit nicht bekannter Häufigkeit (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) hinzugefügt werden:

[Für alle oralen Darreichungsformen]

Speiseröherschmerzen und damit verbundene Nebenwirkungen *

*** Ösophagitis, brennendes Gefühl in der Speiseröhre, Rachenreizungen, oropharyngeale Schmerzen oder Schmerzen im Mund**

Packungsbeilage

- Abschnitt 3. Wie ist X einzunehmen?

[Für Hartkapseln und Tabletten]

Nehmen Sie Ihre Flucloxacillin [pharmazeutische Form] mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit ein.

Die [pharmazeutische Form] müssen mit einem ganzen Glas Wasser (250 ml) eingenommen werden, um das Risiko von Schmerzen in der Speiseröhre (welche Ihren Mund mit Ihrem

Magen verbindet) zu verringern. Nach der Einnahme der [pharmazeutische Form] sollten Sie sich nicht sofort hinlegen.

[Für Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen]

Nehmen Sie das Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit ein.

Nach der Einnahme der oralen Suspension sollten Sie ein ganzes Glas Wasser (250 ml) trinken, um das Risiko von Schmerzen in der Speiseröhre (welche Ihren Mund mit Ihrem Magen verbindet) zu verringern. Nach der Einnahme der oralen Suspension sollten Sie sich nicht sofort hinlegen.

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Für alle oralen Darreichungsformen]

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Schmerzen in der Speiseröhre (welche Ihren Mund mit Ihrem Magen verbindet) und andere damit verbundene Symptome wie Schluckbeschwerden, Sodbrennen, Rachenreizungen oder Schmerzen im Brustkorb.

Anlage III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. Dezember 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. Februar 2021