

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za flukloksacilin, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o riziku od **hipokalijemije** dostupne iz literature i spontanijih prijava, a također i s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja, vodeća država članica smatra da je uzročna povezanost između flukloksacilina i hipokalijemije barem razumna mogućnost. Vodeća je država članica zaključila da je u skladu s tim potrebno izmijeniti informacije o lijekovima koji sadrže flukloksacilin.

S obzirom na podatke o **ezofagealnom bolu i povezanim događajima** koji su dostupni iz literature i spontanijih prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge* (povlačenje nuspojava nakon prekida primjene lijeka) u 10 slučajeva, a također i s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja, vodeća država članica smatra da je uzročna povezanost između peroralnih formulacija flukloksacilina i ezofagealnog bola i povezanih događaja barem razumna mogućnost. Vodeća je država članica zaključila da je u skladu s tim potrebno izmijeniti informacije o lijekovima koje se odnose na oralne formulacije flukloksacilina.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za flukloksacilin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika od lijeka(ova) koji sadrži(e) flukloksacilin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže flukloksacilin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

1) Za SVE formulacije lijekova koji sadrže flukloksacilin:

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Kod uzimanja flukloksacilina, osobito u visokim dozama, može se pojaviti hipokalijemija (potencijalno opasna po život). Hipokalijemija prouzročena flukloksacilinom može biti otporna na nadomjestak kalija. Tijekom terapije višim dozama flukloksacilina preporučuje se redovito mjerenje razina kalija. Ovaj je rizik potrebno pozorno pratiti i kad se flukloksacilin kombinira s diureticima koji izazivaju hipokalijemiju ili kad su prisutni drugi čimbenici rizika za razvoj hipokalijemije (npr. pothranjenost, disfunkcija bubrežnih kanalića).

- Dio 4.8.

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati u klasifikaciju organskih sustava pod „Poremećaji metabolizma i prehrane” s učestalošću „nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)“:

hipokalijemija

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <,> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X:

Primjena flukloksacilina, osobito u visokim dozama, može sniziti razine kalija u krvi (hipokalijemija). Tijekom terapije višim dozama flukloksacilina liječnik će vam možda redovito mjeriti razine kalija.

- Dio 4. Moguće nuspojave

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- Niska razina kalija u krvi (hipokalijemija) koja može uzrokovati slabost mišića, trzanje mišića ili nepravilan srčani ritam.

2) Za PERORALNE formulacije lijekova koji sadrže flukloksacilin:

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2.

Način primjene

[Za kapsule i tablete]

[ZAŠTIĆENO IME] [farmaceutski oblik] treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije obroka.

[farmaceutski oblik] treba uzeti s punom čašom vode (250 ml) kako bi se smanjio rizik od ezofagealnog bola (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici ne bi smjeli leći neposredno nakon uzimanja [ZAŠTIĆENO IME].

[Za prašak za oralnu suspenziju]

[ZAŠTIĆENO IME] prašak za oralnu suspenziju treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije obroka.

Nakon toga treba popiti punu čašu vode (250 ml) kako bi se smanjio rizik od ezofagealnog bola (vidjeti dio 4.8). Bolesnici ne bi smjeli leći neposredno nakon uzimanja [ZAŠTIĆENO IME].

- Dio 4.8.

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati u klasifikaciju organskih sustava pod „Poremećaji probavnog sustava” s učestalošću „nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)”:

[Za SVE peroralne formulacije]

Ezofagealni bol i povezani događaji *

*** ezofagitis, žarenje ezofagusa, iritacija ždrijela, orofaringealni bol ili oralni bol**

Uputa o lijeku

- Dio 3. Kako <uzimati> <primjenjivati> X

[Za kapsule i tablete]

[Farmaceutski oblik] flukloksacilina uzimajte najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije obroka.

Kako biste smanjili rizik od pojave bola u ezofagusu (jednjak, cijev koja spaja usta i želudac) progutajte [farmaceutski oblik] s punom čašom vode (250 ml) i nemojte leći odmah nakon što ste uzeli [farmaceutski oblik].

[Za prašak za oralnu suspenziju]

Prašak za oralnu suspenziju uzimajte najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije obroka.

Kako biste smanjili rizik od pojave bola u ezofagusu (jednjak, cijev koja spaja usta i želudac), popijte punu čašu vode (250 ml) nakon što ste uzeli oralnu suspenziju i nemojte odmah leći.

- Dio 4. Moguće nuspojave

[Za SVE peroralne formulacije]

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- Bol u ezofagusu (jednjak, cijev koja spaja usta i želudac) i drugi povezani simptomi kao što su teškoće s gutanjem, žgaravica, nadraženosť ždrijela ili bol u prsnom košu.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenome 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	27. prosinca 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	25. veljače 2021.