

## **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/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per flucloxacillina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In considerazione dei dati a disposizione sul rischio di **ipokaliemia** provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, nonché del plausibile meccanismo d'azione, lo Stato membro capofila ritiene che un nesso di causalità tra l'assunzione di flucloxacillina e la comparsa di ipokaliemia sia almeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro capofila ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti flucloxacillina debbano essere modificate di conseguenza.

In considerazione dei dati a disposizione sul **dolore esofageo ed eventi correlati** provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, comprendenti in alcuni casi una stretta relazione temporale e in 10 casi la risposta positiva dopo sospensione della somministrazione del farmaco, e in considerazione altresì di un plausibile meccanismo d'azione, lo Stato membro capofila ritiene che un nesso di causalità tra l'assunzione di flucloxacillina in formulazioni orali e la comparsa di dolore esofageo e di eventi correlati sia almeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro capofila ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti formulazioni orali di flucloxacillina debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su flucloxacillina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i flucloxacillina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti flucloxacillina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>  
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

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

**1) Per TUTTE le formulazioni di medicinali contenenti flucloxacillina:**

**Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

**Può verificarsi ipokaliemia (potenzialmente fatale) con l'uso di flucloxacillina, soprattutto a dosi elevate. L'ipokaliemia provocata da flucloxacillina può essere resistente all'integrazione di potassio. Si raccomanda il monitoraggio regolare dei livelli di potassio durante la terapia con le dosi più elevate di flucloxacillina. Bisogna prestare attenzione a questo rischio anche in caso di assunzione di flucloxacillina in associazione a diuretici che inducono ipokaliemia o in presenza di altri fattori di rischio per lo sviluppo di ipokaliemia (ad es. malnutrizione, disfunzione dei tubuli renali).**

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) Patologie metaboliche e della nutrizione con frequenza "non nota" (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

**Ipokaliemia**

**Foglio illustrativo**

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <, > <al farmacista> <o all'infermiere> prima di <prendere> <usare> X:

**L'uso di flucloxacillina, soprattutto a dosi elevate, può ridurre i livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia). Nel corso della terapia con dosi più elevate di flucloxacillina, il medico potrebbe misurare i suoi livelli di potassio con regolarità.**

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

**- Bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia), che possono causare debolezza muscolare, contrazioni o un ritmo cardiaco anomalo.**

**2) Per le formulazioni ORALI di medicinali contenenti flucloxacillina:**

**Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

[Per formulazioni in capsule e compresse]

**[NOME DI FANTASIA] [forma farmaceutica] deve essere assunto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.**

**La [forma farmaceutica] deve essere assunta con un intero bicchiere d'acqua (250 ml) per ridurre il rischio di dolore esofageo (vedere paragrafo 4.8).**

**I pazienti non devono coricarsi immediatamente dopo l'assunzione di [NOME DI FANTASIA].**

[Per la formulazione in polvere per sospensione orale]

**[NOME DI FANTASIA] polvere per sospensione orale deve essere assunto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.**

**Successivamente deve essere bevuto un intero bicchiere d'acqua (250 ml) per ridurre il rischio di dolore esofageo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti non devono coricarsi immediatamente dopo l'assunzione di [NOME DI FANTASIA].**

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) Patologie gastrointestinali con frequenza "non nota" (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

[Per tutte le formulazioni orali]

**Dolore esofageo ed eventi correlati \***

**\* esofagite, ustione esofagea, irritazione della gola, dolore orofaringeo o dolore orale**

## **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 3. Come <prendere> <usare> X

[Per formulazioni in capsule e compresse]

**Prenda flucloxacillina [forma farmaceutica] almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.**

**Per ridurre il rischio di dolore all'esofago (il condotto che collega la bocca allo stomaco), ingerisca la [forma farmaceutica] con un intero bicchiere d'acqua (250 ml) e non si corichi immediatamente dopo aver preso la [forma farmaceutica].**

[Per la formulazione in polvere per sospensione orale]

**Prenda la polvere per sospensione orale almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.**

**Per ridurre il rischio di dolore all'esofago (il condotto che collega la bocca allo stomaco), beva un intero bicchiere d'acqua (250 ml) dopo l'assunzione della sospensione orale e non si corichi immediatamente dopo.**

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

[Per tutte le formulazioni orali]

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

**- Dolore all'esofago (il condotto che collega la bocca allo stomaco) e altri sintomi correlati, ad esempio difficoltà di deglutizione, bruciore di stomaco, irritazione della gola o dolore al torace.**

**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 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	27 dicembre 2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	25 febbraio 2021