

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor flucloxacilline, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op **hypokaliëmie** uit de literatuur en spontane meldingen en ook gezien een plausibel werkingsmechanisme is de leidende lidstaat van mening dat een causaal verband tussen flucloxacilline en hypokaliëmie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat concludeerde dat de productinformatie van producten die flucloxacilline bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over een **pijnlijk gevoel in de slokdarm en gerelateerde symptomen** uit de literatuur en spontane meldingen, met inbegrip van een nauw temporeel verband in sommige gevallen en een positieve stopzetting in 10 gevallen, en ook gezien een plausibel werkingsmechanisme, is de leidende lidstaat van mening dat een causaal verband tussen orale formuleringen van flucloxacilline en een pijnlijk gevoel in de slokdarm en gerelateerde symptomen op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat concludeerde dat de productinformatie van producten die orale formuleringen van flucloxacilline bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor flucloxacilline is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) flucloxacilline bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die flucloxacilline bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

1) Voor ALLE formuleringen van geneesmiddelen die flucloxacilline bevatten:

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

Hypokaliëmie (mogelijk levensbedreigend) kan optreden door het gebruik van flucloxacilline, in het bijzonder in hoge doses. Door flucloxacilline veroorzaakte hypokaliëmie kan resistent zijn voor kaliumsuppletie. Het is aanbevolen om het kaliumgehalte regelmatig te controleren tijdens de behandeling met hogere doses flucloxacilline. Aandacht voor dit risico is ook geboden als flucloxacilline wordt toegediend in combinatie met hypokaliëmie-inducerende diuretica of als er andere risicofactoren voor hypokaliëmie bestaan (bv. ondervoeding, niertubulusstoornissen).

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Voedings- en stofwisselingsstoornissen met een frequentie 'niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Hypokaliëmie

Bijsluiter

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

Gebruik van flucloxacilline, vooral in hoge doses, kan het kaliumgehalte in het bloed verlagen (hypokaliëmie). Het is mogelijk dat uw arts uw kaliumgehalte regelmatig zal controleren tijdens de behandeling met hogere doses flucloxacilline.

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Laag kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie), wat spierzwakte, krampen of een onregelmatig hartritme kan veroorzaken.

2) Voor ORALE formuleringen van geneesmiddelen die flucloxacilline bevatten:

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

[Voor de formuleringen capsules en tabletten]

[PRODUCT NAAM] [farmaceutische vorm] dienen minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen te worden.

De [farmaceutische vorm] moet worden ingenomen met een groot glas water (250 ml) om het risico op een pijnlijk gevoel in de slokdarm te verkleinen (zie rubriek 4.8).

Patiënten mogen niet meteen gaan liggen nadat ze [PRODUCT NAAM] hebben ingenomen.

[Voor de formulering poeder voor orale suspensie]

[PRODUCT NAAM] poeder voor orale suspensie dient minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen te worden.

Daarna moet een groot glas water (250 ml) worden gedronken om het risico op een pijnlijk gevoel in de slokdarm te verkleinen (zie rubriek 4.8). Patiënten mogen niet meteen gaan liggen nadat ze [PRODUCT NAAM] hebben ingenomen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Maagdarmsstelselaandoeningen met een frequentie 'niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

[Voor alle orale formuleringen]

Pijnlijk gevoel in de slokdarm en gerelateerde klachten*

*** ontsteking van de slokdarm, brandend gevoel in de slokdarm, keelirritatie, keelpijn of mondpijn**

Bijsluiter

- Rubriek 3. Hoe gebruikt u X?

[Voor de formuleringen capsules en tabletten]

Neem uw flucloxacilline harde capsule minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd in.

Om het risico op pijn in uw slokdarm (de buis die uw mond met uw maag verbindt) te verkleinen, moet u de [farmaceutische vorm] doorslikken met een groot glas water (250 ml) en mag u niet meteen gaan liggen nadat u uw [farmaceutische vorm] heeft ingenomen.

[Voor de formulering poeder voor orale suspensie]

Neem uw poeder voor orale suspensie minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd in.

Om het risico op pijn in uw slokdarm (de buis die uw mond met uw maag verbindt) te verkleinen, moet u een groot glas water (250 ml) drinken nadat u de orale suspensie heeft ingenomen en mag u niet meteen gaan liggen nadat u de orale suspensie heeft ingenomen.

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

[Voor alle orale formuleringen]

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Pijn in de slokdarm (de buis die de mond met de maag verbindt) en andere gerelateerde klachten, zoals moeite met slikken, brandend maagzuur, keelirritatie of pijn op de borst.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	november 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	zondag 27 december 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	donderdag 25 februari 2021