

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
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 flukloxacillin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på tillgängliga litteraturdata och spontana rapporter om risken för **hypokalemi**, och även med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser den ansvariga medlemsstaten att det åtminstone är en rimlig möjlighet att ett orsakssamband kan föreligga mellan flukloxacillin och hypokalemi. Den ledande medlemsstaten drog därför slutsatsen att produktinformationen till produkter som innehåller flukloxacillin bör ändras i enlighet med detta.

Med tanke på tillgängliga litteraturdata och spontana rapporter om **smärta i matstrupen och relaterade händelser**, i vissa fall också ett tidsmässigt samband och en positiv utsättning i 10 fall, och även med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser den ansvariga medlemsstaten att det åtminstone är en rimlig möjlighet att det kan finnas ett orsakssamband mellan orala läkemedelsformer av flukloxacillin och smärta i matstrupen och relaterade händelser. Den ledande medlemsstaten drog därför slutsatsen att produktinformationen för orala läkemedelsformer av produkter som innehåller flukloxacillin bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

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

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller flukloxacillin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavaren av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

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

1) För ALLA läkemedelsformer av flukloxacillinnehållande läkemedel:

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Hypokalemi (potentiellt livshotande) kan uppträda vid användning av flukloxacillin, särskilt i höga doser. Hypokalemi orsakad av flukloxacillin kan vara resistent mot kaliumtillskott. Regelbundna mätningar av kaliumnivåerna rekommenderas under behandling med högre doser flukloxacillin. Denna risk bör även beaktas när flukloxacillin kombineras med hypokalemiinducerande diuretika, eller när andra riskfaktorer för att utveckla hypokalemi föreligger (t.ex. undernäring och nedsatt funktion i njurtubuli).

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Metabolism och nutrition med Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Hypokalemi

Bipacksedel

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <,> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> innan du <tar> <använder> X.

Användning av flukloxacillin, särskilt i höga doser, kan sänka kaliumnivåerna i blodet (hypokalemi). Läkaren kan vilja mäta dina kaliumnivåer regelbundet under behandling med högre doser av flukloxacillin.

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Låga kaliumnivåer i blodet (hypokalemi) som kan orsaka muskelsvaghet, ryckningar eller onormal hjärtrytm.

2) För ORALA läkemedelsformer av flukloxacillinnehållande läkemedel:

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Administrerings sätt

[För kapslar och tabletter]

[FANTASINAMN] [läkemedelsform] ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

[Läkemedelsformen] ska tas med ett helt glas vatten (250 ml) för att minska risken för smärta i matstrupen (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska inte lägga sig ner omedelbart efter att ha tagit [FANTASINAMN].

[För pulver till oral suspension]

[FANTASINAMN] pulver till oral suspension ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Ett helt glas vatten (250 ml) ska drickas efteråt för att minska risken för smärta i matstrupen (se avsnitt 4.8). Patienterna ska inte lägga sig ner omedelbart efter att ha tagit [FANTASINAMN].

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet Magtarmkanalen med Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

[För alla orala läkemedelsformer]

Smärta i matstrupen och relaterade biverkningar *

*** esofagit, halsbränna, halsirritation, orofaryngeal smärta eller oral smärta**

Bipacksedel

- Avsnitt 3. Hur du <tar> <använder> X

[För kapslar och tabletter]

Ta flukloxacillin [läkemedelsform] minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

För att minska risken för smärta i matstrupen^[Rapp1] ska du svälja [läkemedelsformen] med ett helt glas vatten (250 ml). Lagg dig inte ner direkt efter att du har tagit [läkemedelsformen].

[För pulver till oral suspension]

Ta den orala suspensionen^[Rapp2] minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

För att minska risken för smärta i matstrupen ska du dricka ett helt glas vatten (250 ml) efter den orala suspensionen. Lagg dig inte ner direkt efter att du har tagit suspensionen.

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

[För alla orala läkemedelsformer]

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Smärta i matstrupen och andra relaterade symtom, såsom svårt att svälja, halsbränna, halsirritation och bröstsmärta.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	november 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	27 december 2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	25 februari 2021