

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for  
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for cefoperazon blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

De hyppigst rapporterede alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger i løbet af rapporteringsperioden var relateret til overfølsomhed og blødninger.

Efter en kumulativ gennemgang af bivirkningerne for blødning/koagulopati ved brug af cefoperazon konkluderede PRAC, at det leverede datasæt understøtter evidens for en sammenhæng mellem alvorlige og potentielt fatale tilfælde af blødning og brug af cefoperazon. Efter at have vurderet antallet af rapporter om alvorlige blødninger og relaterede hændelser, samt den mulige mekanisme for evidens, konkluderede komitéen, at den nuværende advarsel vedrørende K-vitaminmangel ved brug af lægemidler indeholdende cefoperazon skal opdateres med information om risiko for blødninger og risikofaktorer. PRAC er således af den opfattelse, at pkt. 4.4 skal ændres til at inkludere en advarsel om blødning.

PRAC mente derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende cefoperazon var berettiget på baggrund af oplysningerne i de PSUR'er, der blev gennemgået.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for cefoperazon er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder cefoperazon, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende cefoperazon allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler**

</Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)>

## Produktresumé

Pkt. 4.4

Advarslen skal redigeres på følgende måde:

I lighed med andre antibiotika er der opstået K-vitamin mangel hos ganske få patienter behandlet med cefoperazon. Dette kan være forbundet med undertrykkelse af den tarmflora, som normalt syntetiserer dette vitamin. **Der er rapporteret om alvorlige tilfælde af blødning, herunder med dødeligt udfald, ved brug af cefoperazon.** Patienter med risiko omfatter patienter, som har dårlige kostvaner, forstyrrelser i næringsoptagelsen (f.eks. cystisk fibrose) og patienter som får langvarig intravenøs ernæring. Protrombintid skal overvåges hos disse patienter og der skal gives eksogen K-vitamin som angivet. **Disse patienter skal overvåges for tegn på blødning, trombocytopeni og hypoprotrombinæmi. Cefoperazon skal seponeres i tilfælde af vedvarende blødning, hvor der ikke kan identificeres alternative forklaringer.**

## Indlægsseddel

2. Advarsler og forsigtighedsregler

**Cefoperazon – det aktive stof i <produktnavn> – kan hæmme størkning af blodet. Der er rapporteret om alvorlige blødninger, herunder med dødeligt udfald, ved brug af <produktnavn>. Kontakt omgående lægen, hvis du får tegn på blødning.**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

### Tidsplan for implementering af denne indstilling

|                                                                                                                         |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling:                                                                                       | CMDh-møde september 2016 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:                          | 29. oktober 2016         |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 28. december 2016        |