

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/sulbactam 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 blødning/koagulopati ved brug af cefoperazon/sulbactam konkluderer PRAC, at det leverede datasæt understøtter evidens for en sammenhæng mellem alvorlige og potentielt fatale tilfælde af blødning og brug af cefoperazon/sulbactam. Efter at have vurderet antallet af rapporter om alvorlige blødninger og relaterede hændelser, samt den mulige mekanisme for evidens, konkluderer komitéen, at den nuværende advarsel vedrørende K-vitaminmangel ved brug af lægemidler indeholdende cefoperazon/sulbactam 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, samt at der under pkt. 4.8 i produktresuméet skal tilføjes blødning (herunder fatal) med hyppigheden 'ukendt'.

PRAC mener derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende cefoperazon/sulbactam er 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/sulbactam er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder cefoperazon/sulbactam, 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/sulbactam 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 produktresuméet (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/sulbactam.** 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/sulbactam skal seponeres i tilfælde af vedvarende blødning, hvor der ikke kan identificeres alternative forklaringer.**

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Vaskulære sygdomme med hyppighed **“ukendt”**:

Blødning (herunder fatal)

Indlægsseddel

2. Advarsler og forsigtighedsregler

Cefoperazon – et af de aktive stoffer 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.

4. Bivirkninger

Hyppighed **“ukendt”**:

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