

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Cefoperazon/Sulbactam wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Während des Berichtszeitraums bezogen sich die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf Überempfindlichkeitsreaktionen und Blutungen.

Nach einem kumulativen Review der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) Blutungen/Gerinnungsstörungen unter der Verwendung von Cefoperazon/Sulbactam kam der PRAC zum Schluss, dass der vorgelegte Datensatz den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen schwerwiegenden, potenziell tödlichen Blutungsfällen und der Verwendung von Cefoperazon/Sulbactam erbringt. Nach Berücksichtigung der Anzahl von Meldungen schwerwiegender Blutungs- und verwandter Ereignisse in Verbindung mit dem möglichen Wirkmechanismus schloss der Ausschuss, dass der derzeitige Warnhinweis zur Verwendung von Cefoperazon/Sulbactam-haltigen Präparaten bei Vitamin-K-Mangel mit Angaben zu einem Blutungsrisiko und den entsprechenden Risikofaktoren aktualisiert werden sollte. Der PRAC ist somit der Ansicht, dass Abschnitt 4.4 der Fachinformation mit einem Warnhinweis zu Blutungen ergänzt werden muss und Blutungen (auch mit tödlichem Ausgang mit der Häufigkeit „unbekannt“ zu Abschnitt 4.8 hinzugefügt werden müssen.

In Anbetracht der in den geprüften PSUR vorgelegten Daten ist der PRAC der Ansicht, dass Änderungen an den Produktinformationen zu Cefoperazon/Sulbactam-haltigen Arzneimitteln angebracht seien.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Cefoperazon/Sulbactam der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Cefoperazon/Sulbactam enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Cefoperazon/Sulbactam enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

<In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)>

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis ist folgendermaßen zu aktualisieren:

~~Wie bei anderen Antibiotika kann es bei einigen mit Cefoperazon behandelten Patienten zu einem Vitamin-K-Mangel kommen, möglicherweise durch eine Störung der Darmflora, die normalerweise für die Synthese des Vitamins sorgt.~~ **Fälle schwerwiegender Blutungen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden unter Cefoperazon/Sulbactam berichtet.** Ein Risiko besteht bei Patienten mit schlechtem Ernährungszustand, Malabsorption (z. B. ~~zystische Fibrose~~) und Patienten unter langfristiger intravenöser Ernährung. ~~Bei solchen Patienten ist die Prothrombinzeit zu überwachen und bei entsprechender Indikation Vitamin-K exogen zuzuführen.~~ **Solche Patienten sind auf Anzeichen einer Blutung, Thrombozytopenie und Hypoprothrombinämie zu überwachen. Bei anhaltenden Blutungen und fehlender alternativer Erklärung ist Cefoperazon/Sulbactam abzusetzen.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) unerwünschte(n) Arzneimittelwirkung(en) sollten unter der Systemorganklasse Gefäßerkrankungen mit der Häufigkeit „**unbekannt**“ hinzugefügt werden:

Blutung (auch mit tödlichem Ausgang)

Packungsbeilage

2. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cefoperazon – einer der Wirkstoffe in <Name des Arzneimittels> – kann die Blutgerinnung hemmen. Schwere Blutungen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden bei einer Behandlung mit <Name des Arzneimittels> berichtet. Wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Blutung bemerken.

4. Mögliche Nebenwirkungen

Häufigkeit „**unbekannt**“:

Blutung.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29. Oktober 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	28. Dezember 2016