

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 cefoperazone/sulbactam, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tijdens de rapportageperiode hielden de meest frequent gemelde ernstige en niet-ernstige bijwerkingen verband met overgevoeligheid en hemorragieën.

Naar aanleiding van een cumulatieve beoordeling van de bijwerkingen hemorragie/stollingsstoornis bij het gebruik van cefoperazone/sulbactam, concludeert het PRAC dat de overlegde dataset bewijs voor een verband tussen ernstige, mogelijk dodelijke gevallen van hemorragie en het gebruik van cefoperazone/sulbactam ondersteunt. Na overweging van het aantal ernstige meldingen over hemorragieën en gerelateerde voorvallen, samen met het mogelijke mechanisme voor bewijs, is het comité tot de conclusie gekomen dat de huidige waarschuwing over vitamine K-deficiëntie met het gebruik van geneesmiddelen die cefoperazone/sulbactam bevatten, dient te worden bijgewerkt met informatie over een risico op hemorragieën en de risicofactoren. Het PRAC is derhalve van mening dat zowel een wijziging van rubriek 4.4 dient te worden aangebracht met een waarschuwing over hemorragie als een update van rubriek 4.8 van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) om hemorragie (inclusief dodelijk) met een frequentie 'onbekend' toe te voegen.

Met het oog op de voorgelegde gegevens in de beoordeelde PSUR's is het PRAC daarom van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die cefoperazone/sulbactam bevatten gerechtvaardigd zijn.

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 cefoperazone/sulbactam is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) cefoperazone/sulbactam 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 cefoperazone/sulbactam bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

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~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden aangepast:

~~Net als met andere antibiotica, trad vitamine K-deficiëntie op bij enkele patiënten behandeld met cefoperazone. Het mechanisme kan mogelijk gerelateerd zijn aan de onderdrukking van darmflora die deze vitamine normaliter synthetiseert. Ernstige gevallen van hemorragie, waaronder dodelijke gevallen, zijn gemeld bij het gebruik van cefoperazone/sulbactam.~~ Patiënten met een slecht dieet, toestanden van malabsorptie (~~bijv. cystische fibrose~~) en patiënten die langdurige intraveneuze voedingsbehandelkuren ondergaan, lopen risico. ~~Bij deze patiënten dient de protrombinetijd te worden gecontroleerd en exogeen vitamine K toegediend zoals vermeld.~~ **Deze patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op tekenen van bloeding, trombocytopenie en hypoprotrombinemie. Cefoperazone/sulbactam dient te worden gestaakt wanneer er sprake is van aanhoudende bloeding en er geen alternatieve verklaringen zijn gevonden.**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Bloedvataandoeningen met een frequentie “onbekend”:

Hemorragie (waaronder dodelijk)

Bijsluiter

2. *Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*

Cefoperazone – één van de werkzame stoffen van <productnaam> - kan de bloedstolling remmen. Ernstige bloedingen, waaronder dodelijke gevallen, zijn gemeld bij het gebruik van <productnaam>. Als u enig teken van een bloeding opmerkt, waarschuw dan onmiddellijk uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie “onbekend”:

Bloeding.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	29 oktober 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	28 december 2016