

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a cefoperazona/sulbactam, as conclusões científicas são as seguintes:

Durante o período de notificação, as reações adversas medicamentosas graves e não graves notificadas mais frequentemente estiveram relacionadas com hipersensibilidade e hemorragias.

Na sequência de uma revisão cumulativa das reações adversas medicamentosas (RAM) de hemorragia/coagulopatia resultantes da utilização de cefoperazona/sulbactam, o PRAC concluiu que o conjunto de dados fornecido suporta a evidência de uma relação entre casos graves e potencialmente fatais de hemorragia e a utilização de cefoperazona/sulbactam. Considerando o número de notificações graves de hemorragias e acontecimentos relacionados, juntamente com o possível mecanismo de evidência, o Comité concluiu que a atual advertência de deficiência em vitamina K, com a utilização de medicamentos que contêm cefoperazona/sulbactam, deve ser atualizada com informação sobre o risco de hemorragias e sobre fatores de risco. Portanto, o PRAC é da opinião que deve ser feita uma atualização na seção 4.4 com uma advertência sobre hemorragia, assim como deverá ser efetuada uma atualização da secção 4.8 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) para adicionar hemorragia (incluindo fatal) com uma frequência “desconhecido”.

Deste modo, tendo em consideração os dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que se justificavam as alterações na informação do medicamento de medicamentos contendo cefoperazona/sulbactam.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a cefoperazona/sulbactam, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm cefoperazona/sulbactam se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm cefoperazona/sulbactam estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4

a advertência deve ser revista da seguinte maneira:

~~Como com outros antibióticos, ocorreu deficiência de vitamina K em alguns doentes tratados com cefoperazona. O mecanismo pode estar possivelmente relacionado com a supressão da flora intestinal que normalmente sintetiza esta vitamina.~~ **Foram notificados casos de hemorragia grave, incluindo mortes, com cefoperazona/sulbactam.** Os doentes que apresentam risco incluem os doentes com uma dieta pobre, estados de má absorção (por exemplo, fibrose cística) e doentes sujeitos a regimes de alimentação intravenosa prolongados. ~~O tempo de protrombina deve ser monitorizado nestes doentes e a vitamina K exógena deve ser administrada conforme indicado.~~ **Estes doentes devem ser monitorizados quanto à existência de sinais de hemorragia, trombocitopenia e hipoprotrombinemia. A associação cefoperazona/sulbactam deve ser descontinuada caso ocorra hemorragia persistente e não sejam identificadas explicações alternativas.**

- Secção 4.8

A reação adversa seguinte deve ser adicionada à Classe de Sistemas de Órgãos Vasculopatias com uma frequência de **“desconhecido”**:

Hemorragia (incluindo casos fatais)

Folheto Informativo

2. Advertências e precauções

Cefoperazona – uma das substâncias ativas de <nome do medicamento> – pode inibir a coagulação sanguínea. Foram notificadas hemorragias graves, incluindo casos fatais, com <nome do medicamento>. Se tiver algum sinal de hemorragia, fale com o seu médico imediatamente.

4. Efeitos secundários possíveis

Frequência **“desconhecido”**:

Hemorragia

Anexo III

Calendário para a implementação da presente recomendação

Calendário para a implementação da presente recomendação

Adoção da recomendação do CMDh:	Reunião do CMDh de 09/2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da recomendação:	29/10/2016
Implementação da recomendação pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	28/12/2016