

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za cefoperazon/sulbaktam so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V obdobju poročanja so bili resni in manj resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, povezani s preobčutljivostjo in krvavitvami.

Odbor PRAC je za dopolnitev kumulativnega pregleda neželenih učinkov krvavitve/koagulopatije pri uporabi cefoperazona/sulbaktama zaključil, da predloženi podatki dokazujejo povezavo med resnimi, potencialno smrtnimi primeri krvavitev, in uporabo cefoperazona/sulbaktama. Odbor je upošteval številna resna poročila o krvavitvah in povezanih dogodkih, skupaj z morebitnim mehanizmom dokazov, in zaključil, da je treba trenutnim opozorilom glede pomanjkanja vitamina K pri uporabi zdravil, ki vsebujejo cefoperazon/sulbaktam, dodati informacije o tveganju za krvavitve in dejavnikih tveganja. Zato Odbor PRAC meni, da je treba poglavje 4.4 dopolniti z opozorilom o krvavitvi, poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila pa s krvavitvijo (vključno s smrtnim izidom) z 'neznano' pogostnostjo.

Zato je odbor PRAC na podlagi podatkov, ki so jih predstavili v pregledanih poročilih PSUR, sklenil, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo cefoperazon/sulbaktam, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za cefoperazon/sulbaktam skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo cefoperazon/sulbaktam, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno poročila PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo cefoperazon/sulbaktam, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

### Poglavje 4.4

Opozorilo je treba spremeniti kot sledi:

Tako kot pri uporabi drugih antibiotikov, se je pomanjkanje vitamina K pojavilo pri nekaj bolnikih, ki so bili zdravljeni s cefoperazonom. Mehanizem je lahko povezan s supresijo črevesne flore, ki običajno sintetizira ta vitamin. **Pri uporabi cefoperazona/sulbaktama so poročali o resnih primerih krvavitve, vključno s smrtnimi izidi.** Tveganju so izpostavljeni bolniki s slabo prehrano, malabsorpcijskimi stanji (~~npr. cistično fibrozo~~) in bolniki na režimih počasnega intravenskega hranjenja. Pri teh bolnikih je treba spremljati protrombinski čas in jim dajati eksogeni vitamin K v skladu z indikacijami. **Pri teh bolnikih je treba spremljati znake krvavitve, trombocitopenije in hipoprotrombinemije. V primeru dolgotrajne krvavitve in kadar ni prepoznanih drugih razlag je treba zdravljenje s cefoperazonom/sulbaktamom prekiniti.**

### Poglavje 4.8

Naslednje neželene učinke je treba dodati pod organski sistem Žilne bolezni s pogostnostjo "**neznano**":

#### **Krvavitev (vključno s smrtnim izidom)**

## Navodilo za uporabo

### *2. Opozorila in previdnostni ukrepi*

**Cefoperazon – ena od zdravilnih učinkovin v zdravilu <ime zdravila> – lahko zavira strjevanje krvi. Pri uporabi zdravila <ime zdravila> so poročali o resnih krvavitvah, vključno s krvavitvami s smrtnimi izidi. Če se pri vas pojavijo kakršnikoli znaki krvavitve, nemudoma obvestite zdravnika.**

### 4. Možni neželeni učinki

Pogostnost "**neznana**":

#### **Krvavitev.**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

### Časovnica za uveljavitev tega stališča

|                                                                                                                     |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh:                                                                                    | Zasedanje skupine CMDh septembra 2016 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:                                             | 29. oktober 2016                      |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 28. december 2016                     |