



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 September 2016
EMA/700811/2016
Human Medicines Evaluation Division

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: cefoperazone

Procedure no.: PSUSA/00000597/201601



Annex I

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing
Authorisation(s)**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for cefoperazone, the scientific conclusions are as follows:

During the reporting period, the most frequent reported serious and non-serious adverse drug reactions were related to hypersensitivity and haemorrhages.

Further to a cumulative review of the Adverse Drug Reactions (ADRs) of haemorrhage/coagulopathy with the use of cefoperazone, the PRAC concluded that the provided dataset supports evidence of a relationship between serious, potentially fatal, cases of haemorrhage and the use of cefoperazone. Having considered the number of serious reports on haemorrhages and related events, together with the possible mechanism of evidence, the Committee concluded that the current warning on vitamin K deficiency with the use of cefoperazone containing medical products should be updated with information on a risk of haemorrhages and the risk factors. Hence, the PRAC is of the view that an amendment of the section 4.4 with a warning on haemorrhage needs to be made.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing cefoperazone were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for cefoperazone the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing cefoperazone is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing cefoperazone are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

<Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)>

Summary of Product Characteristics

Section 4.4

A warning should be revised as follows:

~~As with other antibiotics, Vitamin K deficiency has occurred in a few patients treated with cefoperazone. The mechanism may possibly be related to the suppression of gut flora which normally synthesize this vitamin. Those at risk include patients with poor diet, malabsorption states (e.g. cystic fibrosis) and patients on prolonged intravenous alimentation regimens. Prothrombin time should be monitored in these patients and exogenous vitamin K administered as indicated.~~ **Serious haemorrhage cases, including fatalities, have been reported with cefoperazone.** **These patients should be monitored for signs of bleeding, thrombocytopenia, and hypoprothrombinemia. Cefoperazone should be discontinued if there is persistent bleeding and no alternative explanations are identified.**

Package Leaflet

2. Warnings and precautions

Cefoperazone - active substance of <product name> – may inhibit blood clotting. Serious bleedings, including fatal, have been reported with <product name>. Please contact your physician immediately if you experience any sign of bleeding.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	September 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	29 October 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	28 December 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за цефоперазон, научните заключения са, както следва:

По време на докладвания период най-често съобщаваните сериозни и несериозни нежелани лекарствени реакции са свързани със свръхчувствителност и кръвоизливи.

В допълнение към кумулативния преглед на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) кръвоизлив/коагулопатия при употребата на цефоперазон PRAC заключи, че представеният набор от данни предоставя доказателства за връзката между сериозни, потенциално летални случаи на кръвоизливи и употребата на цефоперазон. Като взе предвид броя на сериозните съобщения за кръвоизливи и свързаните събития, заедно с възможния механизъм на възникването им, Комитетът заключи, че настоящото предупреждение относно дефицита на витамин К при употребата на лекарствени продукти, съдържащи цефоперазон, трябва да се актуализира с информация относно риска от кръвоизливи и рисковите фактори. Затова PRAC счита, че е необходимо да се направи промяна в точка 4.4 с включване на предупреждение за кръвоизлив.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи цефоперазон, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за цефоперазон CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) цефоперазон, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи цефоперазон, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Предупреждението трябва да се промени, както следва:

Както и при други антибиотици, при някои пациенти, лекувани с цефоперазон, се наблюдава дефицит на витамин К. Механизмът най-вероятно е свързан с потискането на чревната флора, която по правило синтезира този витамин. Получени са съобщения за случаи на сериозни кръвоизливи, включително летални, при употреба на цефоперазон. Рискови са тези пациенти, които са с недохранване, състояние на малабсорбция (напр. кистозна фиброза) и пациенти на режим на продължително интравенозно хранене. При тези пациенти трябва да се следи протромбиновото време и да се прилага екзогенен витамин К според показанията. Тези пациенти трябва да се проследяват за признаци на кървене, тромбоцитопения и хипопротромбинемия. Цефоперазон трябва да се спре, ако се наблюдава персистиращ кръвоизлив, за който не може да се намери друго обяснение.

Листовка

2. Предупреждения и предпазни мерки

Цефоперазон – активното вещество в <име на продукта>, може да потисне съсирването на кръвта. Съобщава се за случаи на сериозни кръвоизливи, включително с фатален изход, при употреба на <име на продукта>. Моля, незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите някакви признаци на кървене.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	29 октомври 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	28 декември 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) cefoperazonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Během období hlášení souvisely nejčastěji hlášené závažné a nezávažné nežádoucí účinky léku s hypersenzitivitou a krvácením.

Kromě prozkoumání souhrnného přehledu nežádoucích účinků léku (ADR) krvácení/koagulopatie při použití cefoperazonu učinil výbor PRAC závěr, že dodaný soubor údajů podporuje důkazy o existenci vztahu mezi závažnými, potenciálně fatálními případy krvácení a použitím cefoperazonu. Po uvážení počtu závažných hlášení krvácení a souvisejících případů společně s možným mechanismem dokazování učinil výbor závěr, že aktuální upozornění týkající se nedostatku vitamínu K při užívání léčivých přípravků obsahujících cefoperazon je zapotřebí aktualizovat informací o riziku krvácení a rizikových faktorech. Z tohoto důvodu výbor PRAC zastává názor, že je potřeba do bodu 4.4 doplnit upozornění týkající se krvácení.

Proto z pohledu údajů uvedených v hodnocených zprávách PSUR považuje výbor PRAC změny v informacích o přípravku týkajících se léčivých přípravků obsahujících cefoperazon za opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se cefoperazonu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících cefoperazon zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem cefoperazonu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

<Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)>

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Upozornění je třeba revidovat následovně:

~~Stejně jako u jiných antibiotik se u několika pacientů léčených cefoperazonem objevila deficeience vitamínu K. Mechanismus této deficeience může být způsoben inhibicí střevní mikroflory, která za normálních podmínek syntetizuje tento vitamín.~~ **U cefoperazonu byly hlášeny případy závažného krvácení, včetně fatálních případů.** Toto riziko zahrnuje pacienty s nevyhovující dietou, malabsorpčními stavy (např. cystická fibróza) a pacienty dlouhodobě závislé na parenterální výživě. ~~U těchto pacientů má být monitorován protrombinový čas a v indikovaných případech podán exogenní vitamín K.~~ **Tyto pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky krvácení, trombocytopenie a hypoprotrombinemie. Pokud krvácení přetrvává a nelze najít žádné jiné vysvětlení, je třeba podávání cefoperazonu přerušit.**

Příbalová informace

2. Upozornění a opatření

Cefoperazon – léčivá látka přípravku <název přípravku> – může bránit srážení krve.
U přípravku <název přípravku> bylo hlášeno závažné krvácení včetně smrtelných případů.
Pokud zaznamenáte jakékoli známky krvácení, ihned kontaktujte svého lékaře.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	29. října 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	28. prosince 2016

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 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 for blødning/koagulopati ved brug af cefoperazon konkluderede PRAC, at det leverede datasæt understøtter evidens for en sammenhæng mellem alvorlige og potentielt fatale tilfælde af blødning og brug af cefoperazon. Efter at have vurderet antallet af rapporter om alvorlige blødninger og relaterede hændelser, samt den mulige mekanisme for evidens, konkluderede komitéen, at den nuværende advarsel vedrørende K-vitaminmangel ved brug af lægemidler indeholdende cefoperazon 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.

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

Indlægsseddel

2. Advarsler og forsigtighedsregler

Cefoperazon – det aktive stof 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.

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

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 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 kam der PRAC zum Schluss, dass der vorgelegte Datensatz den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen schwerwiegenden, potenziell tödlichen Blutungsfällen und der Verwendung von Cefoperazon 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-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 mit einem Warnhinweis zu Blutungen ergänzt werden muss.

In Anbetracht der in den geprüften PSUR vorgelegten Daten ist der PRAC der Ansicht, dass Änderungen an den Produktinformationen zu Cefoperazon-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 der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Cefoperazon 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 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 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 abzusetzen.**

Packungsbeilage

2. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cefoperazon – der Wirkstoff 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.

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

Παράρτημα Ι

Επιζηεκνληθά πνξίζκαηα θαηό γνηγίμ ηελ ηξνπνπνίεζ ε ηο λ ός ο λ άδεηω(-ώλ) θπθινφξίαο

Επηξηκενληθά πνξίζκαηα

Λαβάνλν ηαο πόςε ηελ έθζεζε αμηνλόγεζε ηο ηεο Επηεξνπή Φαθαηνεπαγζύ πλεζε ηο-Αμηνλόγεζε Κηιόδύλπ (PRAC) ζρεηηθά κε ηελ (ηηθ) Έκζεζε (-εηθ) Πεξηνδνθή Παξαηννιν ύζεζε ηεο Αζθαίεηαο (ΕΠΠΑ) γηα ηελ θεην πεξαδόιε, ηα επηεξηεκενληθά πνξίζκαηα είλαη ηα εξή:

Καηά ηε δηάθεηα ηα πεξηόδνπ αλαηνξάο, νη ζνβαξέο θαη κε ζνβαξέο αλεπηζύκεηαο ελέγεηαο ηα θαζάηνπ πνπ αλαθέξεηαλ πνπ ζπγλά ζρεηίδνληαλ κε πεξεπαηζζεζία θαη αηεξέζεο.

Μεηά από κηα ζπγεληεζε ηεήαλαζόπεζε ηα αλεπηζύκεηα ελέγεηαο αηεξέζεο/δηαηαζαξώλ πεηηηηθήο ηαο ηα θαζάηνπ κε ηε ρήζε θεην πεξαδόιεο, ε PRAC θαηείε με ζην ζπκπέδαζκα ό ηη ηα παξερόκελν ζύλνν δεδνκέλσλ ηαθε ηεώιεηαλ ύπαμε με ζρέζε κεηαμύ ζνβαξώλ, δπλεηηθά ζαλαηεθόζωλ, πεξηζηαηηθά αηεξέζεο θαη ηεο βήζεο θεην πεξαδόιεο. Λαβάνλν ηαο πόςε ηνλ αξηζκό ηα ζνβαξώλ αλαηνξάο γηα αηεξέζεο θαη ζρεηεηηκόζωλ ζπκβάλσλ, καδί κε ηνλ πηζαλό κεηαηεζκό ηεθεξίζεο, ε επηεξνπή θαηείε με ζην ζπκπέδαζκα ό ηη επξέξνπζα πενηεδνπνίεζε ζρεηηθά κε ηελ αλεπαξεηαβηηακία Κ κε ηε ρήζε ηαθαηεπηηηώλ πνπ ζνπνπ πνπ πεξηέξνπλ θεην πεξαδόιε ζα πεξέπηα ελεκεξώζεη κε πεξνν νξίεο ζρεηηθά κε ηνλ θίιδοπλ αηεξέζεο θαη ηαο παζαγνλ ηαδύλπ. Γηα ηα ίο γνπ αηηό, ε PRAC ζεζεεί ό ηη πεξέπηα γίηεη κηα ηνπνπ νίεζε ηεο παζαγνλ π 4.4 κε κηα πενηεδνπνίεζε ζρεηηθά κε ηελ αηεξέζεο.

Επνκέλωο, ηαβάνλν ηαο πόςε ηα δεδνκέλα πνπ παρνπζήαζεηαλ ζηηο ΕΠΠΑ πνπ αλαζηνπήζεαλ, ε PRAC ζεώζεζε ό ηη πεξέπηα λα γίλνπλ αηα γέο ζηηο περηνπνίεζεο ηαο ηα ζαθαηεπηηηώλ πνπ ζνπνπ πνπ πεξηέξνπλ θεην πεξαδόιε.

Η CMDh ζπκθσλεί κε ηα επηεξηεκενληθά πνξίζκαηα ηεο PRAC.

Λόγηγηα ηελ ηξνπνίεζε ηα όζωλ άδεηαο(ώλ) ηοηνπ θνξίαο

Με βάζε ηα επηεξηεκενληθά πνξίζκαηα γηα ηελ θεην πεξαδόιε, ε CMDh έθεηε ό ηη ε ζρέζε νπείνπο-θηιόδύλπ ηα (ηαο) θαθαηεπηηηώλ(ώλ) πνπ ζνπνπ πνπ πεξηέξεηαλ(νπλ) θεην πεξαδόιε παζακέιεηα ακεηάβιεηε, ππό ηελ επηηύαμε ηαο περηνπνίεζεο αηα γώλ ζηηο περηνπνίεζεο ηαο πνπ ζνπνπ.

Η CMDh θαηαίγεη ζην ζπκπέδαζκα ό ηη ε(ν) άδεηα(εο) ηοηνπ θνξίαο ηαο πνπ ζνπνπ πνπ εκπίπνπλ ζην πιαίζην εθαζκνγίηαο δηαηαζαο αμηνλόγεζε ΕΠΠΑ πεξέπηα λα ηνπνπνίεζνπλ. Σηελ βαζκό πνπ παρνπλ αηα θαθαηεπηηηά περηνπνπ πνπ πεξηέξνπλ θεην πεξαδόιε θαη δηαζέηνπλ ήδε άδεηα ηοηνπ νξίαο ζηηλ ΕΕ ή ππόηεηαη ζε κεηνπνίεζε δηαηαζαο ζηηο ΕΕ ό άδεηαο ηοηνπ νξίαο ζηηλ ΕΕ, ε CMDh ζπληζέηεη ελίο γσ άδεηαο ηοηνπ νξίαο λα ηνπνπνίεζνπλ αλαίόγσο.

Παξάξ ηεκα Π

**Τξνπν πνηήζεηο ἦηο πιεξνθ νξ ίεο ηνπ (ηρ λ) εζληθῶ εγθεθξηκέλν(-σ λ) θαξκ αθεπηηθῶ(-ώλ)
πξντόλν(-σ λ)**

<Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με πηνγζάκκηζε θαη έληνε γζαθή, δηαγεζακκέλν θείκελν κε ~~θηθζήθηήδηαζθή~~)>

Πεζίεζε ηζλ Χαζαθηεζηζηθώλ ηπ Πζντόλν

Παζάγζαθν 4.4

Μηα πζνεηνπνίεζ ζα πζέπεη λα αλαςεζζεί εηζοεμή:

Όπζο ζπκβαίλεη κείλ α αλνβνηηθά, αλαξέζεηα βνθίλεο Κ παζνπζήαζθεζε ήγν πν αζζελείο πνπ έηαβαλ ζεζαπεία κε θεθν πεζαδόλε. Ο κεραλζκόο αλαηηζαλθα ζρεηδεηηε κε ηελ θαηαζηνή ή ηεο ρηζίδα ο ηνπ ελφξνπ πνπ θαζηνίλ γηθά ζπλζέζεη απήλ ηε βνκβίλε. Με ηε ηήζε θεθνπεζαδόλε έρνπλ αλαθεζεί ζνβαξά πεξηζηηηα αηκνζαγία, ζπκπεξηακβαλκέλσλ ζαλαηηζλ. Σηηπο αζζελείο πνπ δηαηξέρνλ θίλδπλν πεξηακβαλλνληα απνί κε πηζσή δηαηξνθή, θαηαζηάζεηο δπζαπνζζόο εζεο (π.ρ. θαζηηθή έλζε) θαη αζζελείο πνπ ηακβάλνλ πλ παηαηεηακέλα ζρήκαηα ελδνθίλζεηα. Ο ρέολνο πζνζζνπνίεζ ζα πζέπεη λα παζαηνίλ πζείηαη ζε απνύο ηνπο αζζελείο θαη λα ρηζείηαη βνκβίλε Κ εμνγλώο, όπζο ελδεθλπηαη Απνί νηαζζελείο ζα πζέπεη λα παζαηνίλ πλ νύλνηα γη ζεθεία αηκνζαγία, ζνπνπνίεζ θαη πνπνπζν ζνπνπνίεζ. Εάλ ε αηκνζαγία επηθέλεηθαη δελ αλαγλσζή δεηαηήε ε μήγεζε, ζα πζέπεη λα δηθόπηεηαη ηήζε ηεο θεθνπεζαδόλε.

<Φύιν Οδεγώλ Χζήζε>

2. Πζνεηνπνίεζε θαη πζνπνίεζε

Η θεθνπεζαδόλε – ε δζα ζηηθή νπζία ηνπ <νλκαζία πζντόλν> - ελδέξεηαη αλαζηείν ηελ πύκε ηνπ αίκηνο. Με ηε ηήζε ηνπ <νλκαζία πζντόλν> έρνπλ αλαθεζεί ζνβαξά αηκνζαγία, ζπκπεξηακβαλκέλσλ ζαλαηεθόζλ. Εάλ παζνπζήαζε νπνίδηπλε ζεκείν αηκνζαγία, παζαηνίλ όκε επηθνλζήζεη αθέζσο κε ηνλ γηηηζό ζσο.

Παξάξ ηεκα ΙΙΙ

Χξν λνδηάγξακκα θαξκνγήο ηεο παξνύζαο γλώκκεο

Χξνλνδνθάγξακκα θθαζκνγήο ηεο παξνύζαο γλώκκο

Έγθξίξε ηεο γλώκκο ηεο CMDh:	Σπλεδξίαζε ηεο CMDh Σεπηέκβξηνο 2016
Δηαβίβαζε ηεο κνηαζιάς εοο ηεο παξαζηεκάηεο ηεο γλώκκο ηεο CMDh ζηηο Εζληθέο Αξκόδηεο Αξρέο:	29 Οηηοβξίνπ 2016
Εθαζκγή ηεο γλώκκο από ηα θξάηε κείε (ππνβνι ή ηεο ηξνπννίεζ εο από ηνλ Κάηεο ηεο Άδεια Κπθλ θνξίαο):	28 Δεθεβξίνπ 2016

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para cefoperazona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Durante el período de referencia, las reacciones adversas graves y no graves notificadas con más frecuencia estuvieron relacionadas con hipersensibilidad y las hemorragias.

Tras una revisión acumulada de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de hemorragia/coagulopatía con el uso de cefoperazona, el PRAC concluyó que el conjunto de datos proporcionados apoyan la evidencia de una relación entre los casos de hemorragia graves y potencialmente mortales, y el uso de cefoperazona. Tras considerar el número de casos sobre hemorragias graves y los acontecimientos relacionados, junto con la evidencia del posible mecanismo, el Comité llegó a la conclusión de que la advertencia actual sobre deficiencia de vitamina K con el uso de medicamentos que contienen cefoperazona debe ser actualizada con la información sobre el riesgo de hemorragias y los factores de riesgo. Por lo tanto, el PRAC considera necesaria modificar la sección 4.4 con una advertencia sobre hemorragias.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen cefoperazona estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para cefoperazona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) cefoperazona no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen cefoperazona y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~>

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4

La advertencia se modificará de la siguiente manera:

~~Al igual que con otros antibióticos, se ha producido deficiencia de vitamina K en algunos pacientes tratados con cefoperazona. El mecanismo puede estar posiblemente relacionado con la supresión de la flora intestinal que normalmente sintetiza esta vitamina. Se han notificado casos de hemorragia graves, incluso mortales, con cefoperazona.~~ Las personas en riesgo incluyen pacientes con una dieta deficiente, estados de malabsorción (~~por ejemplo, fibrosis quística~~) y los pacientes con regímenes prolongados de alimentación por vía intravenosa. ~~El tiempo de protrombina debe ser controlado en estos pacientes y se debe administrar vitamina K exógena como se indica. Se debe monitorizar a estos pacientes para detectar signos de sangrado, trombocitopenia e hipoprotrombinemia. Se debe interrumpir el tratamiento con cefoperazona si hay sangrado persistente y no se identifican explicaciones alternativas.~~

Prospecto

2. Advertencias y precauciones

Cefoperazona el principio activo de <nombre del medicamento>, puede inhibir la coagulación de la sangre. Se han notificado sangrados graves, incluso mortales, con <nombre del medicamento>. Contacte con su médico inmediatamente si experimenta cualquier signo de sangrado.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	29/10/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	28/12/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tsefoperasooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Aruandlusperioodi jooksul olid kõige sagedamini esinevad rasked ja mitterasked ravimi kõrvaltoimed seotud ülitundlikkuse ja veritsusega.

Lähtudes ravimi kõrvaltoimete kumulatiivsest hinnangust, milles hinnati veritsust ja koagulopaatiat tsefoperasooni kasutamisel, tuli ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et esitatud andmed toetavad tõendeid, et tsefoperasooni kasutamisega seostatakse raskeid, potentsiaalselt fataalseid veritsuse juhte. Võttes arvesse arvukaid teateid raskete veritsusjuhtude kohta koos seotud sündmuste ja võimalike tõenditega, tuli komitee järeldusele, et käesolevat hoiatust, milles käsitletakse K-vitamiini vaegust tsefoperasooni sisaldavate ravimite kasutamisel, tuleb täiendada veritsuse ohu ja riskifaktoreid käsitleva teabega. Siit tulenevalt on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et lõiku 4.4 tuleb muuta nii, et see sisaldaks hoiatust veritsuse kohta.

Seega on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et perioodiliste ohutusaruannete hindamise alusel tuleb teha muudatus tsefoperasooni sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõttes.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Tsefoperasooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et tsefoperasooni (sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele tsefoperasooni sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

<Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)>

<Ravimi omaduste kokkuvõte>

Lõik 4.4

Hoiatus tuleb sõnastada järgmiselt.

Nagu ravi korral teiste antibiootikumidega, on K-vitamiini vaegust esinenud mõnel patsiendil, keda on ravitud tsefoperasooniga. See võib olla seotud supresseeritud sooleflooraga, mis tavaliselt sünteesib seda vitamiini. Tsefoperasooniga seoses on teatatud tõsistest, sh surmaga lõppevatest veritsuse juhtudest. Riskioht kehtib patsientidel, kellel on vale toitumus, imendumishäire (sh tsüstiline fibroos) või kes on pikaajaliselt intravenoossel toitmisel. Neil patsientidel tuleb jälgida protrombiiniaega ning vajadusel manustada eksogeenset K-vitamiini. Neid patsiente tuleb jälgida veritsuse, trombotsütoopenia ja hüpoprotrombineemia sümptomite suhtes. Tsefoperasooni kasutamine tuleb lõpetada, kui veritsus püsib ja alternatiivne selgitus puudub.

Pakendi infoleht

2. Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tsefoperasoon, <ravimpreparaadi nimetus> toimeaine, võib inhibeerida vere hüübimist. <Ravimpreparaadi nimetus> kasutamisega seoses on teatatud tõsistest, sh surmaga lõppevatest veritsuse juhtudest. Kui teil esineb mis tahes veritsusnähte, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek: september 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	29. oktoober 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	28. detsember 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kefoperatsonia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Raportointijakson aikana yleisimmin raportoidut vakavat ja ei-vakavat haittavaikutukset liittyivät yliherkkyyteen ja verenvuotoihin.

Kefoperatsonin käyttöön liittyvien verenvuoto/koagulopatia-haittavaikutusten kumulatiivisen arvioinnin yhteydessä, PRAC päätyi siihen, että toimitettu tieto tukee näyttöä vakavien, mahdollisesti kuolemaan johtavien verenvuototapausten ja kefoperatsonin käytön välisestä yhteydestä. Huomioiden vakavia verenvuotoja ja niihin liittyviä tapahtumia koskevien raporttien lukumäärän sekä näytön mahdollisesta tähän liittyvästä mekanismista, komitean johtopäätöksenä oli, että nykyinen varoitus K-vitamiinin puutteesta kefoperatsonia sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä on päivitettävä sisältämään tiedot verenvuotoriskistä ja riskitekijöistä. Täten PRAC:n kanta on, että kohtaa 4.4 on muutettava niin, että se sisältää verenvuotoa koskevan varoituksen.

Ottaen huomioon arvioitujen määräaikaisten turvallisuusraporttien tiedot PRAC katsoo, että muutokset kefoperatsonia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat perusteltuja.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kefoperatsonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kefoperatsonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin kefoperatsonia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Varoitus on muutettava seuraavasti:

~~Kuten muillakin antibiooteilla, K-vitamiinin puutosta on ilmennyt joillakin kefoperatsonilla hoidetuilla potilailla. Mekanismi voi mahdollisesti liittyä tätä vitamiinia normaalisti tuottavan suolistoflooran suppressioon.~~ **Vakavia verenvuototapauksia, myös kuolemaan johtavia, on raportoitu kefoperatsonin käytön yhteydessä.** Riskipotilaita ovat mm. potilaat, joilla on huono ruokavalio, imeytymissairauksia (esim. kystinen fibroosi) ja potilaat, joita ruokitaan pitkäaikaisesti laskimonsisäisesti. ~~Protrombiiniaikaa on seurattava näillä potilailla ja ulkoista K-vitamiinia on annettava jos siihen on aihetta.~~ **Näitä potilaita on seurattava verenvuodon, trombosytopenian ja hypoprotrombinemian merkkien varalta. Kefoperatsonin käyttö on keskeytettävä, jos verenvuoto jatkuu eikä sille löydy vaihtoehtoja selitystä.**

Pakkausseloste

2. Varoitukset ja varotoimet

Kefoperatsoni – <valmisteen nimi> -valmisteen vaikuttava aine – voi ehkäistä veren hyytymistä. Vakavia verenvuotoja, myös kuolemaan johtavia, on raportoitu <valmisteen nimi>-valmisteen käytön yhteydessä. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset mitä tahansa verenvuodon merkkejä.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	29.10.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	28.12.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la céfopérazone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au cours de la période de déclaration, les effets indésirables graves et non graves les plus fréquemment rapportés ont été liés à une hypersensibilité et des hémorragies.

Suite à une analyse cumulative des effets indésirables (EI) associés à une hémorragie/coagulopathie lors de l'utilisation de la céfopérazone, le PRAC est parvenu à la conclusion selon laquelle l'ensemble des données fournies corrobore les preuves d'une relation entre des cas graves d'hémorragie potentiellement fatale et l'utilisation de la céfopérazone. En ayant tenu compte du nombre de déclarations graves concernant les hémorragies et les événements liés, ainsi que le mécanisme de preuve possible, le comité est parvenu à la conclusion selon laquelle la mise en garde actuelle concernant la carence en vitamine K liée à l'utilisation de médicaments contenant de la céfopérazone doit être actualisée afin d'y intégrer les informations concernant le risque hémorragique et les facteurs de risque. En conséquence, le PRAC considère qu'il est nécessaire de modifier la rubrique 4.4 afin d'y ajouter une mise en garde concernant les hémorragies.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a considéré que des changements de l'information produit des médicaments contenant de la céfopérazone étaient justifiés.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la céfopérazone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la céfopérazone demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la céfopérazone sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

<Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)>

<Résumé des caractéristiques du produit>

Rubrique 4.4

La mise en garde doit être modifiée de la façon suivante :

Comme avec d'autres antibiotiques, une carence en vitamine K a été détectée chez quelques patients traités par la céfopérazone. Le mécanisme peut éventuellement être lié à la suppression de la flore intestinale qui synthétise habituellement cette vitamine. **Des cas graves d'hémorragies, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec la céfopérazone.** Les patients à risque incluent les patients ayant une mauvaise alimentation, des troubles de l'absorption (~~par ex., fibrose kystique~~) et les patients sous alimentation parentérale prolongée. ~~Le temps de Quick doit être surveillé chez ces patients et de la vitamine K exogène doit être administrée selon les indications fournies.~~ **Ces patients doivent être surveillés afin de repérer l'apparition de signes de saignements, de thrombopénie et d'hypoprothrombinémie. L'administration de céfopérazone doit être interrompue si les saignements persistent et qu'aucune autre explication n'a pu être identifiée.**

<Notice>

2. Avertissements et précautions

La céfopérazone – substance active de <nom du produit> – peut inhiber la coagulation sanguine. Des saignements graves, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec <nom du produit>. Veuillez contacter immédiatement votre médecin si vous présentez tout signe de saignement.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	29 octobre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	28 décembre 2016

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za cefoperazon, znanstveni zaključci su sljedeći:

Tijekom razdoblja izvješćivanja, najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave i nuspojave koje nisu bile ozbiljne bile su povezane s preosjetljivošću i krvarenjima.

Nastavno na kumulativni pregled nuspojava krvarenja/koagulopatije s primjenom cefoperazona, PRAC je zaključio da prikazani skup podataka podržava dokaz povezanosti između ozbiljnih, potencijalno fatalnih slučajeva krvarenja i primjene cefoperazona. Uzimajući u obzir broj ozbiljnih izvješća o krvarenjima i povezanim događajima, zajedno s mogućim mehanizmom dokaza, Povjerenstvo je zaključilo da trenutno upozorenje za nedostatak vitamina K za lijekove koji sadrže cefoperazon treba ažurirati s informacijama o riziku od krvarenja i čimbenicima rizika. Stoga, PRAC smatra da je potrebno nadopuniti dio 4.4 s upozorenjem o krvarenju.

Stoga, u svjetlu podataka prikazanih u pregledanim PSUR-evima, PRAC je smatrao da su promjene u informacijama o lijeku za lijekove koje sadrže cefoperazon opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za cefoperazon, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) cefoperazon nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže cefoperazon trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)>

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Upozorenje treba revidirati na sljedeći način:

~~Kao i s drugim antibioticima, nedostatak vitamina K pojavio se u nekoliko bolesnika liječenih cefoperazonom. Mehanizam može biti povezan sa supresijom crijevne flore koja inače sintetizira ovaj vitamin.~~ **Ozbiljni slučajevi krvarenja, uključujući smrtne slučajeve, prijavljeni su s cefoperazonom.** Osobe u kojih postoji rizik uključuju bolesnike s lošom prehranom, statusom malapsorpcije (~~primjerice cistična fibroza~~) i bolesnike na produljenim režimima intravenske prehrane. ~~Kod tih bolesnika treba nadzirati protrombinsko vrijeme te prema potrebi primijeniti egzogeni vitamin K.~~ **Te bolesnike treba nadzirati zbog znakova krvarenja, trombocitopenije i hipoprotrombinemije. Primjenu cefoperazona treba prekinuti ako postoji perzistentno krvarenje i ako nisu nađena alternativna objašnjenja.**

Uputa o lijeku

2. Upozorenja i mjere opreza

Cefoperazon – djelatna tvar lijeka < naziv lijeka> - može spriječiti zgrušavanje krvi. Ozbiljna krvarenja, uključujući i smrtne slučajeve, prijavljena su s lijekom <naziv lijeka>. Obratite se odmah svom liječniku ako primijetite bilo kakve znakove krvarenja.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a rujan 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	29. listopada 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	28. prosinca 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a cefoperazonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A jelentési időszakban tapasztalt legfontosabb súlyos, illetve nem súlyos gyógyszer okozta mellékhatások túlérzékenységgel és vérzésekkel voltak összefüggésben.

A cefoperazon alkalmazásakor megfigyelt vérzéssel/coagulopathiával járó gyógyszer okozta mellékhatások (ADR) összefoglaló áttekintése alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a benyújtott adatok alapján bizonyítható összefüggés létezik a súlyos, potenciálisan halálos vérzéses esetek és a cefoperazon alkalmazása között. A súlyos vérzéses és vérzéssel összefüggő esetek száma, valamint a mechanizmus lehetséges igazolása alapján a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a cefoperazon hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek használatával összefüggő K-vitamin-hiányra vonatkozó figyelmeztetést ki kell egészíteni a vérzések kockázatával kapcsolatos információkkal és kockázati tényezőkkel. Tehát a PRAC álláspontja alapján a 4.4 pontot ki kell egészíteni a vérzéssel kapcsolatos figyelmeztetéssel.

A PRAC a PSUR-okban bemutatott adatok áttekintése után tehát úgy véli, szükség van a cefoperazon hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírásának módosítására.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A cefoperazonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a cefoperazon hatóanyag(oka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kisértékeket a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, cefoperazont tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

<A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)>

<Alkalmazási előírás>

4.4 pont

A figyelmeztetést az alábbiak szerint kell módosítani:

Más antibiotikumokhoz hasonlóan néhány, cefoperazonnal kezelt betegnél K-vitamin-hiány jelentkezett. Ez a folyamat összefüggésben állhat a vitamint előállító bélflóra szuppressziójával. Súlyos, esetenként halálos kimenetelű vérzéses eseteket jelentettek a cefoperazonnal kapcsolatban. A kockázatnak kitett betegek csoportjába tartoznak a nem megfelelő étrendű, felszívódási zavarban szenvedő (pl. cisztás fibrózis), illetve a tartós intravénás táplálású betegek. Ezekben a betegekben monitorozni kell a prothrombin időt, és szükség szerint K-vitamint kell adni. Ezenél a betegeknel monitorozni kell a vérzés, thrombocytopenia és hypoprothrombinaemia jeleit. A cefoperazon alkalmazását abba kell hagyni olyan tartós vérzés esetén, amelynek okára a gyógyszer alkalmazásán kívül nincs alternatív magyarázat.

<Betegtájékoztató>

2. Figyelmeztetések és óvintézkedések

A cefoperazon – a(z) <gyógyszer neve> hatóanyaga – gátolhatja a véralvadást. Súlyos, esetenként halálos kimenetelű vérzéses eseteket jelentettek a(z) <gyógyszer neve>-val/vel kapcsolatban. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a vérzés bármilyen jelét tapasztalja.

III melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. szeptemberi CMDh ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. október 29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. december 28.

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per cefoperazone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Durante il periodo di reporting, le intolleranze ai farmaci più frequenti riportate, gravi e non gravi, sono state correlate a ipersensibilità ed emorragie.

A seguito di una revisione cumulativa delle Intolleranze ai farmaci (ADR) di emorragia/coagulopatia con l'uso di cefoperazone, il PRAC ha concluso che l'insieme di dati fornito supporta l'evidenza di una relazione tra casi di emorragia gravi, potenzialmente fatali, e l'uso di cefoperazone. Avendo considerato il numero di segnalazioni gravi di emorragie e gli eventi correlati, unitamente al possibile meccanismo di evidenza, il Comitato ha concluso che l'attuale avvertenza sulla carenza di vitamina K con l'uso di medicinali contenenti cefoperazone debba essere aggiornata con informazioni su un rischio di emorragie e sui fattori di rischio. Pertanto, il PRAC ritiene che debba essere apportato un emendamento al paragrafo 4.4 inserendo un'avvertenza relativa all'emorragia.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nei PSUR rivisti, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificate modifiche alle informazioni sui medicinali contenenti cefoperazone.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su cefoperazone il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente cefoperazone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti cefoperazone, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato dei medicinali autorizzati
a livello nazionale**

<Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)>

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere revisionata come segue:

~~Come con altri antibiotici, carenza di vitamina K si è verificata in alcuni pazienti trattati con cefoperazone. Il meccanismo potrebbe possibilmente essere correlato alla soppressione di flora intestinale che normalmente sintetizza questa vitamina.~~ **Con cefoperazone sono stati riportati gravi casi di emorragia, compresi decessi.** Le persone a rischio sono pazienti con scarsa dieta, stati di malassorbimento (ad esempio, fibrosi cistica) e pazienti sottoposti a regimi di alimentazione per via endovenosa prolungati. ~~Il tempo di protrombina deve essere monitorato in questi pazienti e vitamina K esogena deve essere somministrata come indicato.~~ **Questi pazienti devono essere monitorati per escludere segni di sanguinamento, trombocitopenia e ipoprotrombinemia. Il cefoperazone deve essere interrotto in presenza di sanguinamento persistente senza che vengano identificate spiegazioni alternative.**

Foglio illustrativo

2. Avvertenze e precauzioni

Il cefoperazone, principio attivo di <nome prodotto>, può inibire la coagulazione del sangue. Con <nome prodotto> sono stati riportati sanguinamenti, anche fatali. Si rivolga immediatamente al medico in presenza di segni di sanguinamento.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29 ottobre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28 dicembre 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto cefoperazono periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Pranešimų teikimo laikotarpiu dažni ausiai pranešta apie sunkias ir nesunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistą, susijusias su padidėjusiu jautrumu ir hemoragijomis.

Papildomai su jungtine ataskaita dėl vartojant cefoperazoną pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų į vaistą (*NRV*), susijusių su hemoragija ar koagulopatija, *PRAC* nusprendė, kad pateiktas duomenų rinkinys patvirtina, jog yra ryšys tarp sunkių (galinčių baigtis mirtimi) hemoragijos atvejų ir cefoperazono vartojimo. Atsižvelgdamas į pranešimų apie sunkios hemoragijos ir susijusių reiškinių atvejų skaičių ir galimą ryšio įrodymo mechanizmą, komitetas nusprendė, kad esamas įspėjimas dėl vitamino K trūkumo vartojant vaistinius preparatus, kuriuose yra cefoperazono, turi būti papildytas informacija apie hemoragijų riziką ir rizikos veiksnius. Taigi, *PRAC* mano, kad 4.4 skyrių reikia papildyti įspėjimu dėl hemoragijos.

Todėl, atsižvelgdamas į pertįrėtų ose *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kuriuose yra cefoperazono, informacinių dokumentų pakeitimai pagrįsti.

Tmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl cefoperazono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra cefoperazono, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cefoperazono, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

<Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)>

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Įspėjimą reikia performuluoti taip:

~~Kai kuriems cefoperazonu, kaip ir kitokiais antibiotikais, gydomiems ligoniams nustatyta K vitamino stoka. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas gali būti susijęs su žarnyno mikrofloros, kuri paprastai gamina šį vitaminą, slopinimu.~~ **Gauta pranešimų apie sunkius, įskaitant mirtinus, hemoragijos atvejus vartojant cefoperazono.** Rizika kyla pacientams, kurie prastai maitinasi, kuriems yra malabsorbcija (pvz., sergantiems cistine fibroze) ir kurie ilgą laiką maitinami į veną. Tokiems pacientams reikia tirti protrombino laiką ir, jeigu reikia, skirti egzogeninio K vitamino. **Tokius pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda kraujavimo, trombocitopenijos ir hipoprotrombinemijos požymių. Esant nuolatiniam kraujavimui ir nenustatyta kitų jį paaiškinančių priežasčių, cefoperazono vartojimą reikia nutraukti.**

Pakuotės lapelis

2. Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Cefoperazonas – veiklioji <vaistinio preparato pavadinimas> medžiaga – gali slopinti kraujo krešėjimą. Gauta pranešimų apie sunkius kraujavimus, įskaitant pasibaigusius mirtimi, kilusius vartojant <vaistinio preparato pavadinimas>. Pastebėję bet kokių kraujavimo požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. spalio 29 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos paŧy mėjimo sąlygas)	2016 m. gruodžio 28 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par cefoperazona periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ziņošanas perioda laikā visbiežāk ziņotās smagas un vieglas intensitātes nevēlamās zāļu blakusparādības bija saistītas ar paaugstinātu jutību un hemorāģiju.

Pēc apkopotā zāļu nevēlamo blakusparādību pārskata par hemorāģiju/koagulopātiju, kas saistīta ar cefeperazona lietošanu, *PRAC* secināja, ka iesniegtais datu kopums pierāda par smagu, potenciāli letālu hemorāģijas gadījumu saistību ar cefoperazona lietošanu. Komiteja, izskatījusi vairākus ziņojumus par smagu hemorāģiju un saistītiem notikumiem, kā arī iespējamo pierādījumu mehānismu, ir secinājusi, ka ir jāatjaunina pašreizējais brīdinājums par vitamīna K deficītu saistībā ar cefoperazonu saturošu zāļu lietošanu, iekļaujot informāciju par hemorāģijas risku un riska faktoriem. Tāpēc *PRAC* uzskata, ka ir jāveic 4.4. apakšpunkta grozījums, iekļaujot brīdinājumu par hemorāģiju.

Tāpēc, ņemot vērā datus, kas sniegti izskatītajā PADZ, *PRAC* nolēma, ka šo izmaiņu ieviešana cefoperazonu saturošu zāļu informācijā ir pamatota.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par cefoperazonu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu cefoperazonu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur cefoperazonu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

<Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)>

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Brīdinājums ir jāgroza sekojoši:

Tāpat kā ar citām antibiotikām dažiem pacientiem, kas tika ārstēti ar cefoperazonu, izpaudās K vitamīna deficīts. Tā mehānisms var būt iespējami saistīts ar zarnu floras nomākumu, jo šo vitamīnu normālos apstākļos sintezē zarnu flora. **Lietojot cefoperazonu, ir ziņots par smagiem hemorāģijas gadījumiem, ieskaitot ar letālu iznākumu.** Riskam pakļautie pacienti ir tādi, kuriem ir nepilnvērtīgs uzturs, nepietiekama barības vielu uzsūkšanās (~~piemēram, cistiskā fibroze~~), un tie, kuri ilgstoši atrodas intravenozas barošanas režīmā. ~~Šiem pacientiem ir jānovēro protrombīna laiks un jāievada ārējs K vitamīns, kā indicēts.~~ **Šie pacienti ir jānovēro, sekojot, vai neparādās asiņošanas, trombocitopēnijas un hipoprotrombinēmijas pazīmes. Cefoperazona lietošana ir jāpārtrauc, ja novērojama nepartraukta asiņošana un tai nav atrasti citi skaidrojumi.**

Lietošanas instrukcija

2. Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

Cefoperazons – <zāļu nosaukums> aktīvā viela – var traucēt asins recēšanu. Lietojot <zāļu nosaukums>, ir saņemti ziņojumi par smagiem, to skaitā letāliem, asiņošanas gadījumiem. Ja Jums parādās asiņošanas pazīmes, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada septembris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 29. oktobris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 28. decembris

Anness I

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal cefoperazone, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Matul il-perjodu ta' rappurtar, l-aktar reazzjonijiet avversi serji u mhux serji tal-medicina kienu relatati ma' sensittività eċċessiva u ma' emorraġiji.

Wara reviżjoni kumulattiva tar-Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina (ADRs) ta' emorraġija/koagulopatija bl-użu ta' cefoperazone, il-PRAC ikkonkluda li s-sett tad-dejta pprovdut jappoġġja l-evidenza ta' relazzjoni bejn każijiet ta' emorraġija serji, potenzjalment fatali u l-użu ta' cefoperazone. Wara li kkunsidra n-numru ta' rapporti serji fuq l-emorraġiji u avvenimenti relatati, flimkien mal-mekkanizmu possibbli ta' evidenza, il-Kumitat ikkonkluda li t-twissija attwali dwar id-defiċjenza tal-vitamina K bl-użu ta' prodotti mediċinali li fihom cefoperazone għandha tigi aġġornata bl-informazzjoni dwar riskju ta' emorraġiji u l-fatturi ta' riskju. Għalhekk, il-PRAC huwa tal-fehma li għandha ssir emenda tas-sezzjoni 4.4 bi twissija dwar l-emorraġija.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC qies li l-bidliet għall-informazzjoni tal-prodotti mediċinali li fihom cefoperazone ġew iġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal cefoperazone is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom cefoperazone mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tigi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom cefoperazone huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

<Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test għdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)>

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Għandha tiġi riveduta twissija kif ġej:

Bhal fil-każ ta' antibijotiċi oħrajn, id-defiċjenza fil-Vitamina K sehhiet fi ftit pazjenti kkurati b'cefoperzone. Il-mekkaniżmu jista' possibbilment ikun relatat mas-soppressjoni tal-flora tal-imsaren li normalment tissintetizza din il-vitamina. **Każijiet ta' emorraġija serja, inkluż fatalitajiet, ġew irrapurtati b'cefoperazone.** Dawk f'riskju jinkludu pazjenti b'dieta hażina, stati ta' malassorbiment (eż. fibrozi ċistika) u pazjenti fuq skedi twal ta' alimentazzjoni ġol-vini. ~~Il-hin tal-protrombina għandu jiġi mmonitorjat f'dawn il-pazjenti u l-vitamina eżoġena K mogħtija kif indikat.~~ **Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' hruġ ta' demm, tromboċitopenija, u ipoprotrombinemija. Cefoperazone għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm hruġ ta' demm persistenti u ma tiġix identifikata l-ebda spjegazzjoni alternattiva.**

Fuljett ta' Tagħrif

2. Twissijiet u prekawzjonijiet

Cefoperazone – sustanza attiva ta' <isem tal-prodott> - jista' jinibixxi emboli tad-demm, Hruġ ta' demm serju, inkluż fatali, ġie rrappurtat bi <isem tal-prodott>. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza xi sinjal ta' hruġ ta' demm.

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Settembru 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	29 ta' Ottubru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	28 ta' Diċembru 2016

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, 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, heeft het PRAC geconcludeerd dat de overlegde dataset bewijs voor een verband tussen ernstige, mogelijk dodelijke gevallen van hemorragie en het gebruik van cefoperazone 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 bevatten, dient te worden bijgewerkt met informatie over een risico op hemorragieën en de risicofactoren. Het PRAC is derhalve van mening dat een wijziging van rubriek 4.4 dient te worden aangebracht met een waarschuwing over hemorragie.

Met het oog op de voorgelegde gegevens in de beoordeelde PSUR's was het PRAC daarom van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die cefoperazone 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 is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) cefoperazone 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 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.** 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 dient te worden gestaakt wanneer er sprake is van aanhoudende bloeding en er geen alternatieve verklaringen zijn gevonden.**

Bijsluiter

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

Cefoperazone - werkzame stof 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.

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

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for cefoperazon er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I rapporteringsperioden var de hyppigst rapporterte alvorlige og ikke-alvorlige bivirkningene relatert til hypersensitivitet og blødninger.

I tillegg til en samlet gjennomgang av bivirkninger knyttet til blødning/koagulopati ved bruk av cefoperazon konkluderte PRAC med at det foreliggende datasettet støtter bevis på en sammenheng mellom alvorlige, potensielt fatale tilfeller av blødning og bruken av cefoperazon. Etter å ha vurdert antallet alvorlige rapporter om blødninger og tilhørende hendelser sammen med mulige bevismekanismer, konkluderte komiteen at gjeldende advarsel om vitamin K-mangel ved bruk av legemidler som inneholder cefoperazon, bør oppdateres med informasjon om risiko for blødninger og risikofaktorer. PRAC er dermed av den oppfatning at det må foretas en endring i pkt. 4.4 vedrørende advarsel om blødning.

I lys av dataene presentert i den/de gjennomgåtte periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) fant derfor PRAC at det var behov for å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder cefoperazon.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for cefoperazon mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder cefoperazon er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder cefoperazon er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

Punkt 4.4

En advarsel bør revideres som følger:

~~Enkelte pasienter som er behandlet med cefoperazon, har fått vitamin K-mangel, som kan være vanlig ved bruk av antibiotika. Denne mekanismen kan kanskje være tilknyttet undertrykking av tarmfloraen som normalt syntetiserer dette vitaminet. Protrombintiden skal overvåkes hos disse pasientene, og eksogen vitamin K skal administreres som indisert.~~ **Alvorlige tilfeller med blødninger, inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert med cefoperazon.** Personer i risikozonen er pasienter med dårlig kosthold, redusert opptak av næring i tarmen (f.eks. ~~cystisk fibrose~~) og pasienter med langvarige intravenøse ernæringsregimer. ~~Protrombintiden skal overvåkes hos disse pasientene, og eksogen vitamin K skal administreres som indisert.~~ **Disse pasientene må overvåkes for tegn på blødning, trombocytopeni og hypoprotrombinemi. Cefoperazon må seponeres dersom det er vedvarende blødning og ingen andre alternative forklaringer kan identifiseres.**

Pakningsvedlegg

2. Advarsler og forsiktighetsregler

Cefoperazon – virkestoff i <produktnavn> – kan hemme blodkoagulasjon. Alvorlige blødninger, inkludert tilfeller med dødelig utfall, har vært rapportert med <produktnavn>. Ta kontakt med lege umiddelbart hvis du opplever tegn til blødning.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	September 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	29/10/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	28/12/2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC, w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących cefoperazonu, wnioski naukowe są następujące:

W okresie objętym raportem najczęściej zgłaszane ciężkie i inne niż ciężkie działania niepożądane leku związane były z nadwrażliwością i krwotokami.

W wyniku zbiorczego przeglądu działań niepożądanych w postaci krwotoków (koagulopatii), występujących podczas stosowania cefoperazonu, komitet PRAC uznał, że przedstawione dane dowodzą związku między ciężkimi, mogącymi zakończyć się śmiercią, przypadkami krwotoków a stosowaniem cefoperazonu. Biorąc pod uwagę liczbę zgłoszonych ciężkich krwotoków i związanych z nimi zdarzeń oraz możliwy mechanizm objawów, komitet uznał, że obecnie obowiązujące ostrzeżenie dotyczące niedoboru witaminy K podczas stosowaniu produktów leczniczych zawierających cefoperazon należy uzupełnić informacjami o ryzyku krwotoków i czynnikach ryzyka. Dlatego komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić w punkcie 4.4 poprawkę zawierającą ostrzeżenie o krwotoku.

Dlatego też, biorąc pod uwagę dane przedstawione w ocenianych raportach PSUR, komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających cefoperazon.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących cefoperazonu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną cefoperazon pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające cefoperazon są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

~~Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, u kilku pacjentów leczonych cefoperazonem obserwowano niedobór witaminy K. Mechanizm tego zjawiska może być najprawdopodobniej związany z hamowaniem rozwoju flory jelitowej, która normalnie syntetyzuje tę witaminę. U tych pacjentów należy kontrolować czas protrombinowy i jeśli to wskazane – podawać witaminę K.~~ **W związku ze stosowaniem cefoperazonu notowano przypadki ciężkich krwotoków, w tym prowadzących do zgonu. Ryzyko takie występuje u pacjentów stosujących ubogą dietę, pacjentów ze stanami złego wchłaniania pokarmu (np. mukowiscydoza) oraz u pacjentów długotrwale odżywianych dożylnie. Należy obserwować, czy u pacjentów tych nie występują objawy krwawienia, małopłytkowości lub hipoprotrombinemii. Jeśli u pacjenta występuje długotrwale krwawienie o niewyjaśnionej przyczynie, należy przerwać stosowanie cefoperazonu.**

Ulotka dla pacjenta

2. Ostrzeżenia i środki ostrożności

Cefoperazon – substancja czynna leku <nazwa produktu> – może hamować krzepnięcie krwi. W związku ze stosowaniem leku <nazwa produktu> notowano występowanie ciężkich krwawień, niekiedy prowadzących do zgonu. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy krwawienia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	29 października 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	28 grudnia 2016 r.

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 cefoperazona, 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, 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. 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, 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.

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.

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 à cefoperazona, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm cefoperazona 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 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.** 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 cefoperazona deve ser descontinuada caso ocorra hemorragia persistente e não sejam identificadas explicações alternativas.**

Folheto Informativo

2. Advertências e precauções

Cefoperazona - substância ativa 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.

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

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru cefoperazonă, concluziile științifice sunt următoarele:

În timpul perioadei de raportare, reacțiile adverse grave și non-grave la medicament raportate cel mai frecvent au fost legate de hipersensibilitate și hemoragii.

În urma unei revizuii cumulative a reacțiilor adverse la medicament (RAM) hemoragie/coagulopatie prin utilizarea cefoperazonei, PRAC a concluzionat că setul de date furnizat susține dovezile privind existența unei relații între cazurile de hemoragie grave, cu potențial fatal, și utilizarea cefoperazonei. Luând în considerare numărul de raportări grave privind hemoragiile și evenimentele asociate, precum și mecanismul posibil de dovezi, Comisia a concluzionat că atenționarea actuală privind deficiența de vitamina K la utilizarea medicamentelor ce conțin cefoperazonă trebuie actualizată cu informații privind riscul de hemoragii și factorii de risc. Așadar, PRAC consideră că este necesară modificarea pct. 4.4 prin adăugarea unei atenționări privind hemoragiile.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin cefoperazonă sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cefoperazonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin cefoperazonă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin cefoperazonă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)>

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4

Trebuie revizuită o atenționare după cum urmează:

Ca și în cazul altor antibiotice, a apărut o deficiență de vitamina K la câțiva pacienți tratați cu cefoperazonă. Este posibil ca mecanismul să fie asociat cu supresia florei intestinale, care în mod obișnuit sintetizează această vitamină. **La administrarea cefoperazonei au fost raportate cazuri grave de hemoragie, inclusiv decese.** Printre persoanele expuse riscului se numără pacienții cu un regim alimentar necorespunzător, stări de malabsorbție (de exemplu, fibroză chistică) și pacienții cu un regim prelungit de alimentație pe cale intravenoasă. ~~La acești pacienți trebuie monitorizat timpul de protrombină, administrându-se vitamina K exogenă conform indicațiilor.~~ **Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor de hemoragie, trombocitopenie și hipoprotrombinemie. Administrarea cefoperazonei trebuie întreruptă dacă se depistează hemoragie persistentă și nu se identifică explicații alternative.**

Prospect

2. Atenționări și precauții

Cefoperazona – substanța activă a <denumire produs> – poate inhiba coagularea sângelui. La administrarea <denumire produs> au fost raportate cazuri grave de hemoragie, inclusiv decese. Contactați-vă imediat medicul dacă prezentați orice semne de hemoragie.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	septembrie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	29 octombrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	28 decembrie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia <rozhodnutí> o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre cefoperazón sú vedecké závery nasledovné:

Počas obdobia hlásenia boli najčastejšie hlásené závažné a nezávažné nežiaduce reakcie na liek spojené s hypersenzitivitou a hemorágiami.

Ďalej ku kumulatívnej kontrole nežiaducich reakcií na liek (ADR) spojených s hemorágiou/koagulopatiou pri používaní cefoperazónu PRAC usúdil, že poskytnutý súbor údajov podporuje evidentnosť vzťahu medzi závažnými, potenciálne smrteľnými prípadmi hemorágie a používaním cefoperazónu. Po zvážení počtu závažných hlásení ohľadom hemorágie a pridružených udalostí spolu s možným mechanizmom evidencie výbor usúdil, že súčasné varovanie ohľadom nedostatku vitamínu K pri používaní liekov obsahujúcich cefoperazón by malo byť aktualizované informáciami o riziku hemorágie a rizikových faktoroch. Preto je PRAC toho názoru, že je potrebné pripraviť dodatok k časti 4.4 obsahujúci varovanie ohľadom hemorágie. Preto, s ohľadom na údaje prezentované v kontrolovaných PSUR, PRAC uvážil, že zmeny informácií o liekoch obsahujúcich cefoperazón sú oprávnené.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia <rozhodnutí> o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre cefoperazón je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku <liekov> obsahujúceho <obsahujúcich> cefoperazón je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie <rozhodnutia> o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má <majú> byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce cefoperazón, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný <registrované> liek <lieky>

<Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)>

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4

Varovanie by malo byť preformulované nasledovne:

~~Ako aj pri ostatných antibiotikách, u niekoľkých pacientov liečených cefoperazónom sa vyskytol pokles hladiny vitamínu K. Mechanizmus tohto poklesu je s najväčšou pravdepodobnosťou spôsobený inhibíciou črevnej mikroflóry, ktorá za normálnych podmienok syntetizuje tento vitamín.~~ **Pri liečbe cefoperazónom boli hlásené závažné prípady hemorágie vrátane smrteľných prípadov.** Zvýšené riziko je u pacientov s nevyhovujúcou diétou, malabsorpčnými stavmi (napr. cystická fibróza) a u pacientov, ktorí sú dlhodobo závislí na parenterálnej výžive. ~~U týchto pacientov sa odporúča sledovanie protrombínového času a podávanie vitamínu K podľa potreby.~~ **Týchto pacientov je potrebné sledovať ohľadom príznakov krvácania, trombocytopénie a hypoprotrombinémie. V prípade pretrvávajúceho krvácania bez iného identifikovaného vysvetlenia je potrebné cefoperazón vysadiť.**

Písomná informácia pre používateľa

2. Varovania a bezpečnostné opatrenia

Cefoperazón – liečivo lieku <názov produktu> – môže inhibovať zrážanie krvi. Pri liečbe liekom <názov produktu> boli hlásené závažné prípady krvácania vrátane smrteľných prípadov. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek znaky krvácania, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh, september 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	29. október 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	28. december 2016

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 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 zaključil, da predloženi podatki dokazujejo povezavo med resnimi, potencialno smrtnimi primeri krvavitev, in uporabo cefoperazona. 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, dodati informacije o tveganju za krvavitve in dejavnikih tveganja. Zato odbor PRAC meni, da je treba poglavje 4.4 dopolniti z opozorilom o krvavitvi.

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, 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 skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo cefoperazon, 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, 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 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 prekiniti.**

Navodilo za uporabo

2. Opozorila in previdnostni ukrepi

Cefoperazon, zdravilna učinkovina 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.

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

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsuppdateringarna för cefoperazon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Under denna rapporteringsperiod var de vanligaste inrapporterade allvarliga och icke-allvarliga läkemedelsbiverkningarna relaterade till överkänslighet och blödningar.

Mot bakgrund av den senaste PSUR-utvärderingen av läkemedelsbiverkningarna blödning/koagulopati vid användning av cefoperazon, ansåg PRAC att inlämnade data stöder ett samband mellan allvarliga, potentiellt dödliga, fall av blödning och användning av cefoperazon. Efter att ha granskat antalet rapporter om allvarliga fall av blödning och relaterade händelser, samt de möjliga mekanismerna bakom dessa, drog PRAC slutsatsen att den nu gällande varningen avseende vitamin K-brist vid användning av läkemedel som innehåller cefoperazon ska uppdateras med information om blödningsrisken och riskfaktorer. PRAC anser därför att en ändring måste göras i avsnitt 4.4 med en varning om blödningar.

Därför ansåg PRAC, baserat på de data som presenterades i granskad PSUR att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande cefoperazon var motiverat.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för cefoperazon anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller cefoperazon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller cefoperazon för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fet stil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

Avsnitt 4.4

En varning ska revideras på följande sätt:

~~Liksom med andra antibiotika har vitamin K-brist förekommit hos ett fåtal patienter som behandlats med cefoperazon. Mekanismen kan möjligen ha samband med den suppresserade tarmfloran, som normalt syntetiserar detta vitamin.~~ **Allvarliga blödningar, även potentiellt dödliga, har rapporterats vid användning av cefoperazon.** I riskzonen finns patienter med dålig kosthållning, malabsorption (~~t.ex. cystisk fibros~~) och patienter som står på långvarig intravenös näringstillförsel. ~~Protrombintiden ska övervakas hos dessa patienter och vitamin K-tillförsas vid behov.~~ **Dessa patienter ska följas upp med avseende på tecken på blödning, trombocytopeni och hypoprotrombinemi. Cefoperazon ska sättas ut vid långvariga blödningar där man inte kan finna någon annan orsak.**

Bipacksedel

2. Varningar och försiktighet

Cefoperazon – den aktiva substansen i <produktnamn> – kan förhindra att blodet koagulerar. Allvarliga blödningar, som även kan vara dödliga, har rapporterats vid användning av <produktnamn>. Kontakta läkaren omedelbart om du får några tecken på blödning.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	September 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	29 oktober 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	28 december 2016