

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 sulfametrol/trimethoprim, sulfadiazin/trimethoprim, sulfamethoxazol/trimethoprim (co-trimoxazol) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Indehaverne af markedsføringstilladelse har i litteraturen identificeret flere rapporter om Sweets syndrom efter brug af co-trimoxazol. I den videnskabelige litteratur identificerede Aspen syv tilfælde. Konfunderende faktorer var til stede i to af disse tilfælde; i det ene tilfælde var et andet mistænkt lægemiddel abacavir, og rechallenge med co-trimoxazol var negativ, og i det andet tilfælde havde patienten samtidig et mesoteliom og blev behandlet med andre antibakterielle stoffer, men dechallenge med co-trimoxazol var positiv uden kortikosteroidbehandling. Dechallenge var også positiv i fire andre tilfælde, mens behandling med co-trimoxazol blev afsluttet før debut af hændelsen i det sidste tilfælde. Den tidsmæssige sammenhæng var plausibel i disse tilfælde, og co-trimoxazols rolle i udviklingen af Sweets syndrom kan ikke udelukkes. Seks yderligere tilfælde af Sweets syndrom efter behandling med co-trimoxazol blev identificeret ved en Embase-søgning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at co-trimoxazols rolle i de rapporterede tilfælde ikke kunne udelukkes, og foreslog at opdatere produktinformationen i overensstemmelse hermed. Disse publikationer blev også analyseret af andre indehavere af markedsføringstilladelser. Chemidex og Rokitan nåede til samme konklusion, og Teopharma oplyste, at deres produktresumé allerede var blevet opdateret for at medtage Sweets syndrom som bivirkning (variationen blev godkendt i 2015). Almiral, T&D Pharma og Roche foreslog ikke opdatering af mærkningen. Roche vurderede, at der ikke var evidens for, at co-trimoxazol medvirker til at forårsage Sweets syndrom, selvom der var 13 tilfælde (5 fra litteraturen og 8 spontane indberetninger), hvor en årsagssammenhæng var mulig. I henhold til analysen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen blev de diagnostiske krav for lægemiddelinduceret Sweets syndrom kun opfyldt i fire tilfælde i litteraturen. Der var yderligere 11 rapporter (4 i litteraturen og 7 spontane) om Sweets syndrom efter brug af co-trimoxazol i Roches sikkerhedsdatabase med mulige andre forklaringer og/eller konfunderende faktorer.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for sulfametrol/trimethoprim, sulfadiazin/trimethoprim, sulfamethoxazol/trimethoprim (co-trimoxazol) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det eller de lægemidler, der indeholder sulfametrol/trimethoprim, sulfadiazin/trimethoprim, sulfamethoxazol/trimethoprim (co-trimoxazol), 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 sulfametrol/trimethoprim, sulfadiazin/trimethoprim, sulfamethoxazol/trimethoprim (co-trimoxazol) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDH's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Systemorganklasse "Hud og subkutane væv"

Hyppighed ikke kendt: **Akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom)**

Commented [LN1]: Rettet til gængs term.

Indlægsseddel

- Pkt. 4. Bivirkninger

- **blommemarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben og nogle gange i ansigtet og på halsen i forbindelse med feber (Sweets syndrom)** (hyppighed ikke kendt)

Commented [LN2]: Blot et forslag til rettelse

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde december 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	26. januar 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	26. marts 2020