

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 Sulfametrol / Trimethoprim, Sulfadiazin / Trimethoprim, Sulfamethoxazol / Trimethoprim (Co-trimoxazol) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die Zulassungsinhaber identifizierten mehrere Literaturberichte bezüglich des Sweet-Syndroms nach der Anwendung von Co-trimoxazol. Aspen identifizierte sieben Fälle aus der wissenschaftlichen Literatur. In zwei dieser Fälle waren Störfaktoren vorhanden; in einem Fall wurde das mitverdächtige Medikament Abacavir angewendet und das Re-Challenge mit Co-trimoxazol war negativ, und in dem anderen Fall hatte der Patient gleichzeitig ein Mesotheliom und wurde mit anderen antibakteriellen Mitteln behandelt, wobei das De-Challenge mit Co-trimoxazol ohne Corticosteroid-Behandlung positiv war. Ein De-Challenge war auch in vier weiteren Fällen positiv, während in dem verbleibenden Fall die Co-trimoxazol-Behandlung vor Beginn des Ereignisses abgeschlossen wurde. Die zeitliche Beziehung war in diesen Fällen plausibel und die Rolle von Co-trimoxazol bei der Entwicklung des Sweet-Syndroms konnte nicht ausgeschlossen werden. Sechs weitere Fälle des Sweet-Syndroms nach Co-trimoxazol-Behandlung wurden durch eine Embase-Suche identifiziert. Der Zulassungsinhaber kam zu dem Schluss, dass die Rolle von Co-trimoxazol bei den gemeldeten Ereignissen nicht ausgeschlossen werden konnte und schlug vor, die Produktinformationen entsprechend zu aktualisieren. Diese Publikationen wurden auch von anderen Zulassungsinhabern analysiert. Chemidex und Rokitan kamen zu dem gleichen Schluss und Teopharma gab an, dass ihre Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bereits aktualisiert wurde, um das Sweet-Syndrom als Nebenwirkung hinzuzufügen (Änderungsanzeige genehmigt im Jahr 2015). Almirall, T&D Pharma und Roche schlugen keine Aktualisierung der Produktinformation vor. Roche kam zu dem Schluss, dass keine Belege für die Rolle von Co-trimoxazol bei der Entstehung des Sweet-Syndroms vorliegen, obwohl es 13 Fälle (5 Literaturfälle und 8 Spontanberichte) gab, in denen eine kausale Assoziation als möglich erachtet wurde. Nach der Analyse durch den Zulassungsinhaber wurden diagnostische Kriterien für das medikamenteninduzierte Sweet-Syndrom nur in vier Literaturberichten erfüllt. Es gab 11 zusätzliche Berichte (4 Literaturfälle und 7 Spontanberichte) über das Sweet-Syndrom nach Co-trimoxazol-Einsatz in der Sicherheitsdatenbank von Roche mit möglichen alternativen Erklärungen und/oder störenden Faktoren.

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 Sulfametrol / Trimethoprim, Sulfadiazin / Trimethoprim, Sulfamethoxazol / Trimethoprim (Co-trimoxazol) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Sulfametrol / Trimethoprim, Sulfadiazin / Trimethoprim, Sulfamethoxazol / Trimethoprim (Co-trimoxazol) 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 Sulfametrol / Trimethoprim, Sulfadiazin / Trimethoprim, Sulfamethoxazol / Trimethoprim (Co-trimoxazol) 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

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit nicht bekannt: **Dermatose, akute febrile neutrophile (Sweet-Syndrom)**

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

- **Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Hautveränderung an den Gliedmaßen, sowie manchmal im Gesicht und am Hals mit Fieber (Sweet-Syndrom)** (Häufigkeit nicht bekannt)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	26. Januar 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. März 2020