

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för sulfametrol/trimetoprim, sulfadiazin/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim (kotrimoxazol) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Innehavare av marknadsföringstillstånd har identifierat flera fallbeskrivningar av Sweets syndrom efter behandling med kotrimoxazol i litteratur. Aspen har identifierat sju fall från vetenskaplig litteratur. Påverkande faktorer fanns närvarande i två av dessa fall. I ett fall misstänks abakavir som gavs samtidigt vara orsak och en återinsättning av kotrimoxazol var negativ. I det andra fallet hade patienten samtidigt mesenteliom och behandlades med andra antibakteriella ämnen, men utsättning av kotrimoxazol gav positiv effekt utan kortikosteroidbehandling. Utsättning gav också positiv effekt i fyra andra fall, medan kotrimoxazolbehandling var slutförd innan uppkomsten av effekten i det återstående fallet. Det tidsmässiga förhållandet var sannolikt i dessa fall och man kunde inte utesluta att kotrimoxazol spelat en roll för utvecklingen av Sweets syndrom. Sex ytterligare fall av Sweets syndrom efter behandling med kotrimoxazol identifierades vid en Embase-sökning. Innehavare av marknadsföringstillstånd konkluderade att det inte gick att utesluta att kotrimoxazol haft en betydelse i de rapporterade fallen och föreslog uppdateringar av produktinformationen i enlighet med detta. Dessa publikationer analyserades även av andra innehavare av marknadsföringstillstånd. Chemidex och Rokitan drog samma slutsats och Teopharma uppgav att deras produktresumé redan hade uppdaterats så att den inkluderar Sweets syndrom som en biverkning (variation som godkänts under 2015). Almirall, T&D Pharma och Roche föreslog inga uppdateringar av sina märkningstexter. Roche konkluderade att det inte fanns några bevis som bekräftade kotrimoxazols roll för uppkomsten av Sweets syndrom fastän det fanns 13 fall (5 i litteraturen och 8 spontant rapporterade) där en kausal relation ansågs möjlig. Enligt den analys som innehavare av marknadsföringstillstånd har gjort uppfylls diagnostiska kriterier för läkemedelsinducerat Sweets syndrom bara i fyra litteraturreporter. Det fanns ytterligare 11 rapporter (4 i litteraturen och 7 spontant rapporterade) om Sweets syndrom efter användning av kotrimoxazol i Roches säkerhetsdatabas med andra möjliga alternativa förklaringar och/eller påverkande faktorer.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för sulfametrol/trimetoprim, sulfadiazin/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim (kotrimoxazol) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller sulfametrol/trimetoprim, sulfadiazin/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim (kotrimoxazol) 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 sulfametrol/trimetoprim, sulfadiazin/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim (kotrimoxazol) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

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 fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: **Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)**

Bipacksedel

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar
- **plommonfärgade, upphöjda och smärtsamma sår på lemmar och ibland i ansiktet samt nacken tillsammans med feber (Sweets syndrom)** (Ingen känd frekvens)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

| | |
|---|---------------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande: | December 2019 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter: | 26/01/2020 |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 26/03/2020 |