

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for trimethoprim er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige data fra litteratur og spontane rapporter og i lyset af en sandsynlig virkningsmekanisme, anser PRAC, at en årsagssammenhæng mellem trimethoprim og **lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)** i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende trimethoprim bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data fra litteratur og spontane rapporter og i lyset af en sandsynlig virkningsmekanisme, anser PRAC, at en årsagssammenhæng mellem trimethoprim og medfødte misdannelser/spontane aborter i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende trimethoprim bør ændres til at kontraindicere trimethoprim under **første trimester af graviditet**.

I lyset af tilgængelige data fra litteraturen og spontane rapporter, anser PRAC at en årsagssammenhæng mellem trimethoprim og **hallucinationer** i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende trimethoprim bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for trimethoprim er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende trimethoprim forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

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

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

Produktresumé

- Punkt 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Svære kutane bivirkninger (SCARs)

Der er blevet indberettet Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, i forbindelse med trimethoprim-behandling (se punkt 4.8).

Patienter bør rådgives om tegn og symptomer og monitoreres tæt for hudreaktioner.

Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal trimethoprim straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes (efter behov).

Hvis patienten udvikler en alvorlig reaktion som SJS, TEN eller DRESS i forbindelse med brug af trimethoprim, må behandlingen ikke genoptages for denne patient på noget tidspunkt.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen ”Hud og subkutane væv” med hyppigheden ”Ikke kendt”:

Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Indlægsseddel

- Punkt 2 - Det skal du vide, før du begynder at tage<lægemiddel>

TAL MED DIN LÆGE FØR DU TAGER <lægemiddel>

- Hvis du nogensinde har udviklet svært hududslæt eller hudafskalning, blistere og/eller mundsår efter at have taget trimethoprim.

Advarsler og forsigtighedsregler – Vær særlig forsigtig med <lægemiddel>

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) i forbindelse med trimethoprim-behandling. Stop med at bruge trimethoprim, og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker ét eller flere symptomer på de alvorlige hudreaktioner, der er beskrevet i punkt 4.

- Punkt 4 – Bivirkninger

Stop med at bruge trimethoprim, og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker ét eller flere af følgende symptomer:

- rødlige pletter på overkroppen, ofte med centrale vabler, hudafskalning, sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan komme efter feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN))
- udbredt udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddelfremkaldt overfølsomhed)

Produktresumé

- Punkt 4.3 Kontraindikationer

Følgende kontraindikationer bør ændres som følger (strengere eksisterende råd kan forblive):

Første trimester af graviditet (se punkt 4.6).

- Punkt 4.6

Ny information med hensyn til risiko/risici af produktet, når det bruges under graviditet, bør tilføjes som følger (strengere eksisterende råd kan forblive):

Graviditet:

Trimethoprim er kontraindiceret under det første trimester af graviditet (se punkt 4.3).

Dyrestudier har påvist teratogen virkning.

Epidemiologiske studier har påvist en forøget risiko af spontan abort og medfødte misdannelser, særligt neurale rørdefekter, kløfter på munden og kardiovaskulære defekter hos børn, født af mødre behandlet med trimethoprim under det første trimester af graviditet. Den formodede virkningsmekanisme menes at være interferens med folater.

Anvendelse bør undgås i andet og tredje trimester, medmindre det er klinisk nødvendigt.

Indlægsseddel

(Strengere råd kan forblive)

- Punkt 2 – Brug ikke <lægemiddel>
 - Hvis du er gravid (første 3 måneder) eller kan være gravid
- Punkt 2 "Graviditet og amning"

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under de første tre måneder af graviditeten. Behandling med trimethoprim i de første tre måneder af graviditeten kan forøge risikoen for abort. Børn der er født af mødre behandlet med trimethoprim under første trimester af graviditeten, kan have en forøget risiko for fødselsdefekter, især neurale rørdefekter (hvor rygsøjlen og rygmarven ikke dannes korrekt), orale kløfter (hvor læben og ganen ikke dannes korrekt) og defekter, der påvirker hjertet.

Produktresumé

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen "Psykkiske forstyrrelser" med frekvensen "meget sjælden":

Hallucinationer.

Indlægsseddel

- **Punkt 4 – Bivirkninger**

Hallucinationer.

Bilag III

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i oktober 2025
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	30.11.2025
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	29.01.2026