

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Trimethoprim wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten, sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Trimethoprim und der **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)** zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für Arzneimittel, die Trimethoprim enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten, sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Trimethoprim und angeborenen Fehlbildungen / Spontanaborten zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für Arzneimittel, die Trimethoprim enthalten, dahingehend geändert werden sollten, dass Trimethoprim während des **ersten Trimesters der Schwangerschaft** kontraindiziert ist.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Trimethoprim und **Halluzinationen** zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für Arzneimittel, die Trimethoprim enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Trimethoprim der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Trimethoprim enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

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 wie folgt hinzuzufügen:

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und die Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Trimethoprim berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden.

Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Trimethoprim sofort abzusetzen und eine alternative Behandlung in Erwägung zu ziehen (falls erforderlich).

Wenn der Patient bei der Anwendung von Trimethoprim eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf eine Behandlung mit Trimethoprim bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit "nicht bekannt" hinzuzufügen:

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Packungsbeilage

- Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <, > <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>.

- Wenn Sie nach der <Einnahme> <Anwendung> von Trimethoprim jemals einen schweren Hautausschlag oder Hautabschälungen, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund entwickelt haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Trimethoprim berichtet. Beenden Sie die Anwendung von Trimethoprim und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in

Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schweren Hautreaktionen bemerken.

- Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Beenden Sie die <Einnahme> <Anwendung> von Trimethoprim und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Rötliche Flecken auf dem Rumpf, oft mit zentralen Blasen, Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN)) vorausgehen.

- Großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Die Gegenanzeigen sind wie folgt zu ändern (strengere bestehende Hinweise können beibehalten werden):

Erstes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

- Abschnitt 4.6

Neue Informationen über das Risiko/die Risiken des Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft sind wie folgt hinzuzufügen (strengere bestehende Empfehlungen können beibehalten werden):

Schwangerschaft:

Trimethoprim ist während des ersten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Studien an Tieren haben eine teratogene Wirkung gezeigt.

Epidemiologische Studien haben ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte und angeborene Fehlbildungen, insbesondere Neuralrohrdefekte, Mundspalten und kardiovaskuläre Defekte, bei Kindern von Müttern gezeigt, die während des ersten Trimesters der Schwangerschaft mit Trimethoprim behandelt wurden. Als Wirkmechanismus wird eine Interferenz mit Folaten vermutet.

Im zweiten und dritten Trimester soll die Anwendung vermieden werden, es sei denn, sie ist klinisch notwendig.

Packungsbeilage

(Strengere bestehende Empfehlungen können beibehalten werden):

- Abschnitt 2 X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden

- Wenn Sie schwanger sind (in den ersten 3 Monaten) oder schwanger sein könnten

- Abschnitt 2 Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme <Anwendung> dieses Arzneimittels Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> um Rat.

Dieses Arzneimittel darf in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft nicht <eingenommen> <angewendet> werden. Eine Behandlung mit Trimethoprim in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft kann das Risiko einer Fehlgeburt erhöhen. Kinder von Müttern, die während des ersten Schwangerschaftsdrittels mit Trimethoprim behandelt wurden, können ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler haben, insbesondere für Neuralrohrdefekte (bei denen sich Wirbelsäule und Rückenmark nicht richtig ausbilden), Mundspalten (bei denen sich Lippe und Gaumen nicht richtig ausbilden) und Herzfehler.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit "sehr selten" hinzuzufügen:

Halluzinationen

Packungsbeilage

- Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Halluzinationen

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	30. November 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	29. Januar 2026