

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt trimetopriimia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista sekä todennäköisen vaikutusmekanismin PRAC:n johtava jäsenvaltio katsoo, että trimetopriimin ja **yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän (DRESS)** välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC:n johtavan jäsenvaltion johtopäätös oli, että trimetopriimia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista sekä todennäköisen vaikutusmekanismin PRAC:n johtava jäsenvaltio katsoo, että trimetopriimin ja synnynnäisten epämuodostumien / keskenmenojen välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC:n johtavan jäsenvaltion johtopäätös oli, että trimetopriimia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava siten, että trimetopriimin käytön mainitaan olevan vasta-aiheista **ensimmäisen raskauskolmanneksen** aikana.

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista PRAC:n johtava jäsenvaltio katsoo, että trimetopriimin ja **aistiharhojen** välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC:n johtavan jäsenvaltion johtopäätös oli, että trimetopriimia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Trimetopriimia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että trimetopriimia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus:

Vaikeat ihoreaktiot

Trimetopriimihoidon yhteydessä on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan.

Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta.

Jos reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, trimetopriimihoito on lopetettava välittömästi ja on harkittava muuta hoitovaihtoehtoa (tilanteen mukaan).

Jos trimetopriimin käytön yhteydessä on kehittynyt vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai DRESS, potilaalle ei saa koskaan enää aloittaa trimetopriimihoitoa uudelleen.

- Kohta 4.8

”Iho ja ihonalainen kudokset” -elinjärjestelmäluokkaan on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka yleisyys on tuntematon:

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Pakkausseloste

- Kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <lääkkeen nimi> -valmistetta

KERRO LÄÄKÄRILLE ENNEN KUIN OTAT <lääkkeen nimi> -VALMISTETTA:

- jos sinulle on joskus ilmaantunut trimetopriimin käytön jälkeen vaikea ihottuma tai ihon kuoriutumista, rakkulanmuodostusta ja/tai suun haavaumia.

Varoitukset ja varotoimet – Ole erityisen varovainen <lääkkeen nimi> -valmisteen suhteen:

Trimetopriimihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Lopeta trimetopriimin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat minkä tahansa kohdassa 4 kuvatuista näihin vakaviin ihoreaktioihin liittyvistä oireista.

- Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset

Lopeta trimetopriimin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat minkä tahansa seuraavista oireista:

- vartalolle kehittyvät punoittavat läiskät, joiden keskellä on usein rakkulanmuodostusta, ihon kuoriutuminen, suun, nielun, nenän, sukuelinten ja silmien alueella esiintyvät haavaumat. Ennen näitä vakavia ihoreaktioita voi esiintyä kuumetta ja flunssankaltaisia oireita (Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- laaja-alainen ihottuma, kuume ja imusolmukkeiden suurentuminen (DRESS oireyhtymä tai lääkeyliherkkyysoireyhtymä).

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Vasta-aiheita on muutettava seuraavasti (mahdollinen olemassa oleva tiukempi ohjeistus voidaan jättää paikoilleen):

ensimmäinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

- Kohta 4.6

Valmisteen raskaudenaikaisen käytön riskejä koskevaa uutta tietoa on lisättävä seuraavasti (mahdollinen olemassa oleva tiukempi ohjeistus voidaan jättää paikoilleen):

Raskaus:

Trimetopriimin käyttö ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu teratogeenisuutta.

Epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana annettuun trimetopriimihoitoon liittyy suurentunut keskenmenoriski ja suurentunut synnynnäisten epämuodostumien, erityisesti hermostoputken sulkeutumishäiriön, huuli- ja suulakihalkion ja sydänvian, riski. Vaikutusmekanismin katsotaan liittyvän folaattiaineenvaihdunnan häiriintymiseen.

Valmisteen käyttöä on vältettävä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ellei käyttö ole kliinisesti välttämätöntä.

Pakkausseloste

(Mahdollinen olemassa oleva tiukempi ohjeistus voidaan jättää paikoilleen):

- Kohta 2 – Älä ota <lääkkeen nimi> -valmistetta:
- jos olet raskaana (ensimmäisellä raskauskolmanneksella) tai saatat olla raskaana
- Kohta 2 – Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tätä lääkettä ei saa käyttää raskauden ensimmäisten kolmen kuukauden aikana. Raskauden ensimmäisten kolmen kuukauden aikana käytettynä trimetopriimi voi suurentaa keskenmenoriskiä. Trimetopriimia ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana käyttäneiden äitien lapsilla voi olla suurentunut synnynnäisten epämuodostumien riski. Riski koskee erityisesti hermostoputken sulkeutumishäiriötä, huuli- ja suulakihalkiota ja sydänvikaa.

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

”Psykykkiset häiriöt” -elinjärjestelmäluokkaan on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka yleisyys on hyvin harvinainen:

aistiharhat.

Pakkausseloste

- **Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset**

aistiharhat.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuu 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	30.11.2025
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	29.01.2026