

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant triméthoprim, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles dans la littérature et des rapports spontanés, ainsi que d'un mécanisme d'action plausible, l'État membre responsable du PRAC considère qu'un lien de causalité entre le triméthoprim et **la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)** est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre responsable du PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du triméthoprim devaient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles dans la littérature et des rapports spontanés, ainsi que d'un mécanisme d'action plausible, l'État membre responsable du PRAC considère qu'un lien de causalité entre le triméthoprim et les malformations congénitales/avortements spontanés est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre responsable du PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant du triméthoprim devaient être modifiées afin d'indiquer une contre-indication du triméthoprim pendant le **premier trimestre de la grossesse**.

Compte tenu des données disponibles dans la littérature et des rapports spontanés, l'État membre responsable du PRAC considère qu'un lien de causalité entre le triméthoprim et les **hallucinations** est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre responsable du PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant du triméthoprim devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à triméthoprim, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le triméthoprim demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- **Rubrique 4.4**

Un avertissement devrait être ajouté comme suit :

Réactions indésirables cutanées sévères (SCARs)

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital voire être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement par le triméthoprimé (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter toute réaction cutanée.

Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le triméthoprimé doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être envisagé (selon le cas).

Si le patient a développé une réaction grave telle que SJS, NET ou DRESS lors de l'utilisation du triméthoprimé, le traitement ne doit en aucun cas être repris chez ce patient.

- **Rubrique 4.8**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la rubrique SOC « Troubles cutanés et sous-cutanés » avec une fréquence **« indéterminée »** :

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Notice

- **Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser X**

Informez votre médecin avant d'utiliser <médicament>:

- **Si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des plaies dans la bouche après avoir pris du triméthoprimé.**

Avertissements et précautions - Faites particulièrement attention avec <médicament> :

En association avec le traitement par le triméthoprimé, des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportés. Arrêtez d'utiliser le triméthoprimé et prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées sévères décrits à la rubrique 4.

- **Rubrique 4 - Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Arrêtez de d'utiliser le triméthoprim et prévenez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- **plaques rougeâtres sur le tronc, souvent accompagnées de cloques centrales, de desquamation cutanée, d'ulcères dans la bouche, la gorge, le nez, les organes génitaux et les yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes grippaux (syndrome de Stevens-Johnson (SJS) / nécrolyse épidermique toxique (NET)).**

- **Éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée et gonflement des ganglions lymphatiques(syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)**

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3 Contre-indications

Les contre-indications doivent être modifiées comme suit (les recommandations existantes plus strictes peuvent être maintenues) :

Premier trimestre de grossesse (voir rubrique 4.6).

- Rubrique 4.6

De nouvelles informations concernant le(s) risque(s) lié(s) à l'utilisation du produit pendant la grossesse doit/doivent être ajoutées comme suit (les recommandations existantes plus strictes peuvent être maintenues) :

Grossesse :

Le triméthoprim est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3). Des études chez l'animal ont montré un effet tératogène.

Des études épidémiologiques ont montré un risque accru d'avortement spontané et de malformations congénitales, en particulier de malformations du tube neural, de fentes labiales et de malformations cardiovasculaires, chez les enfants dont la mère a été traitée par le triméthoprim au cours du premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme d'action présumé serait une interférence avec les folates.

Au cours des deuxième et troisième trimestres, l'utilisation doit être évitée, sauf en cas de nécessité clinique.

Notice

(Les recommandations existantes plus strictes peuvent être maintenues) :

- Rubrique 2 - <Ne prenez> <N'utilisez> jamais X

- Si vous êtes enceinte (trois premiers mois) ou si vous pensez l'être

- Rubrique 2 - Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ce médicament ne doit pas être pris pendant les trois premiers mois de grossesse. Un traitement au triméthoprim pendant les trois premiers mois de grossesse peut augmenter le risque de fausse couche. Les enfants nés de mères traitées par le triméthoprim au cours du premier trimestre de grossesse peuvent présenter un risque augmenté de malformations congénitales, en particulier des anomalies du tube neural (lorsque la colonne vertébrale et la moelle épinière ne se forment pas correctement), des fentes labiales et palatines (lorsque la lèvre et le palais ne se forment pas correctement) et des malformations cardiaques.

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la rubrique SOC « Affections psychiatriques » avec une fréquence « très rare » :

Hallucinations.

Notice

- Rubrique 4 - Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Hallucinations.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de Octobre 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	30 novembre 2025
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	29 janvier 2026