

## **Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

### **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za trimetoprim, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontanijh prijava te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, vodeća država članica PRAC-a smatra da je uzročno-posljedična povezanost između trimetoprima i **reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)** barem razumna mogućnost. Vodeća država članica PRAC-a zaključila je da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže trimetoprim.

S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontanijh prijava te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, vodeća država članica PRAC-a smatra da je uzročno-posljedična povezanost između trimetoprima i kongenitalnih malformacija / spontanijh pobačaja barem razumna mogućnost. Vodeća država članica PRAC-a zaključila je da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže trimetoprim kako bi trimetoprim bio kontraindiciran tijekom **prvog tromjesečja trudnoće**.

S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontanijh prijava, vodeća država članica PRAC-a smatra da je uzročno-posljedična povezanost između trimetoprima i **halucinacija** barem razumna mogućnost. Vodeća država članica PRAC-a zaključila je da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže trimetoprim.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za trimetoprim, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) trimetoprim nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati upozorenje kako slijedi:

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni, prijavljeni su tijekom liječenja trimetoprimom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti radi pojave kožnih reakcija.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, treba odmah prekinuti liječenje trimetoprimom i razmotriti odgovarajuće zamjensko liječenje (prema potrebi).

Ukoliko je bolesnik razvio ozbiljnu reakciju kao što je SJS, TEN ili DRESS za vrijeme primjene trimetoprima, kod takvog bolesnika se nikad ne smije opet započeti liječenje trimetoprimom.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva” s učestalošću „nepoznato”:

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Uputa o lijeku

- Dio 2 - Što morate znati prije nego počnete uzimati <liječnik>

**OBAVIJESTITE SVOG LIJEČNIKA PRIJE NEGO UZMETE <liječnik>:**

• Ako ste nakon uzimanja trimetoprima ikada razvili teški kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima.

Upozorenja i mjere opreza - Budite posebno oprezni tijekom uzimanja lijeka <liječnik>:

Ozbiljne kožne reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), prijavljeni su tijekom liječenja trimetoprimom. Odmah prestanite uzimati trimetoprim i potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanih u dijelu 4.

- Dio 4. – Moguće nuspojave

Odmah prestanite uzimati trimetoprim i potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crvenkaste mrlje na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima. Tim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/ toksična epidermalna nekroliza (TEN)).

**• Rašireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek)**

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije treba izmijeniti na sljedeći način (stroži postojeći savjeti mogu ostati):

**Prvo tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).**

- Dio 4.6

Nove informacije o rizicima lijeka kada se koristi tijekom trudnoće treba dodati na sljedeći način (stroži postojeći savjeti mogu ostati):

Trudnoća:

**Trimetoprim je kontraindiciran tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3). Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogeni učinak.**

**Epidemiološka ispitivanja pokazala su povećan rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija, osobito defekata neuralne cijevi, oralnih rascjepa i kardiovaskularnih anomalija, u djece majki liječenih trimetoprimom tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Pretpostavlja se da je vjerojatni mehanizam djelovanja interferencija s folatima.**

**U drugom i trećem tromjesečju treba izbjegavati primjenu, osim ako je klinički potrebna.**

Uputa o lijeku

(Stroži postojeći savjeti mogu ostati):

- Dio 2 – Nemojte uzimati <lijek>:
  - **Ako ste trudni (prva 3 mjeseca) ili biste mogli biti trudni**
- Dio 2 "Trudnoća i dojenje"

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

**Ovaj lijek se ne smije uzimati tijekom prva tri mjeseca trudnoće. Liječenje trimetoprimom u prva tri mjeseca trudnoće može povećati rizik od pobačaja. Djeca čije su majke liječene trimetoprimom tijekom prvog tromjesečja trudnoće mogu imati povećan rizik od urođenih mana, osobito defekata neuralne cijevi (dolazi do nepravilnog razvoja kralježnice i leđne moždine), oralnih rascjepa (dolazi do nepravilnog razvoja usne i nepca) i mana koje utječu na srce.**

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Psihijatrijski poremećaji” s učestalošću „vrlo rijetko”:

**Halucinacije.**

**Uputa o lijeku**

- **Dio 4. – Moguće nuspojave**

**Halucinacije.**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

|                                                                                                               |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Usvajanje stajališta CMDh-a:                                                                                  | Sastanak CMDh-a u listopadu 2025. |
| Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:                                          | 30. studenoga 2025.               |
| Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju): | 29. siječnja 2026.                |