

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a trimetoprimra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Áttekintve a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, valamint figyelembe véve a lehetséges hatásmechanizmust, a PRAC eljárást vezető tagállam úgy véli, hogy a trimetoprim alkalmazása és az **eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)** közötti ok–okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC eljárást vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a trimetoprimot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Áttekintve a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, valamint figyelembe véve a lehetséges hatásmechanizmust, a PRAC eljárást vezető tagállam úgy véli, hogy a trimetoprim alkalmazása és a veleszületett rendellenességek / spontán vetélés közötti ok–okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC eljárást vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a trimetoprimot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait módosítani kell, hogy ellenjavallatként tartalmazzák a **terhesség első trimeszterében** történő trimetoprim-alkalmazást is.

Áttekintve a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, a PRAC eljárást vezető tagállam úgy véli, hogy a trimetoprim alkalmazása és a **hallucinációk** közötti ok–okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC eljárást vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a trimetoprimot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A trimetoprimra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a trimetoprim hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny–kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedélyek feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A következő figyelmeztetést kell hozzáadni:

Bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR)

A trimetoprim-kezeléssel összefüggésben Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN), valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be, amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont).

Ezek lehetséges jeleiről és tüneteiről a betegeket tájékoztatni kell, valamint szoros monitorozásuk szükséges a bőrreakciók kialakulásának észlelése érdekében.

Ha ezekre a reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, a trimetoprim-kezelést azonnal le kell állítani, és terápiás alternatíva alkalmazását kell fontolóra venni (szükség szerint).

Amennyiben a betegnél a trimetoprim alkalmazása során súlyos reakció – például SJS, TEN vagy DRESS – jelentkezik, akkor ez a beteg soha többé nem kezelhető trimetoprimmal.

- 4.8 pont

A következő mellékhatás(oka)t kell a meglévők mellett feltüntetni „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriánál, „Nem ismert” gyakorisággal:

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Betegtájékoztató

- 2. pont – Tudnivalók a(z) X <szedése><alkalmazása> előtt

A(Z) <GYÓGYSZER NEVE> <SZEDÉSE><ALKALMAZÁSA> MONDJA EL <KEZELŐORVOSÁNAK>:

- Ha Önnél valaha is súlyos bőrkiütés vagy hámlás, hólyagok és/vagy szájüregi fekélyek alakultak ki Önnél a trimetoprim <szedése> <alkalmazása> után.

Figyelmeztetések és óvintézkedések – Különös óvatossággal kell eljárni a(z) <gyógyszer neve> <szedésekor> <alkalmazásakor>:

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN) és eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek a trimetoprim-kezeléssel kapcsolatban. Hagyja abba a trimetoprim <szedését> <alkalmazását>, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett, bőrt érintő súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos, 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.

- 4. pont – Lehetséges mellékhatások

Ha a következő tünetek bármelyikét észleli, azonnal hagyja abba a trimetoprim <szedését> <alkalmazását> és forduljon orvoshoz:

- vöröses foltok a törzsen, gyakran hólyaggal a közepükön; bőrhámlás; fekélyek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemén. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma [SJS] / toxikus epidermális nekrolízis [TEN]).
- testszerte jelentkező bőrkiütés, hőemelkedés vagy láz, valamint megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer okozta túlérzékenységi szindróma)

Alkalmazási előírás

- 4.3 pont – Ellenjavallatok

Az ellenjavallatokat a következőképpen kell módosítani (a szigorúbb meglévő ajánlások megtarthatók):

A terhesség első trimesztere (lásd 4.6 pont).

- 4.6 pont

A gyógyszer terhesség alatti alkalmazásának kockázataira vonatkozó új információkat a következőképpen kell a meglévőkhöz adni (a szigorúbb meglévő ajánlások megtarthatók):

Terhesség:

A trimetoprim alkalmazása a terhesség első trimeszterében ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az állatokkal végzett vizsgálatok teratogén hatást igazoltak.

A terhesség első trimeszterében trimetoprimal kezelte anyáknál a spontán vetélés, illetve gyermekükönél a veleszületett rendellenességek – különösen az idegcső-rendellenesség, szájpadahasadék és szív-ér rendszeri rendellenességek – megnövekedett kockázatát epidemiológiai vizsgálatok igazolták. A feltételezett hatásmechanizmus vélhetően a folátokkal való kölcsönhatás.

A második és harmadik trimeszterben a trimetoprim alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az klinikailag szükséges.

Betegtájékoztató

(A szigorúbb meglévő ajánlások megtarthatók):

- 2. pont – Ne <szedje><alkalmazza> a(z) X-et:
 - terhesség esetén (az első 3 hónapban), illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége.

- 2. pont – Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ezt a gyógyszert tilos <szedni> <alkalmazni> a terhesség első három hónapjában. A terhesség első három hónapjában a trimetoprim-kezelés növelheti a vetélés kockázatát. Azoknál a gyermekeknél, akiknél az anya a terhesség első harmadában trimetoprim-kezelésben részesül, megnövekedhet a veleszületett rendellenességek kockázata, különösen az idegcső-rendellenességeké (amikor a gerinc és a gerincvelő nem alakul ki megfelelően), a szájpadahasadéké (amikor az ajak és a szájpada nem alakul ki megfelelően) és a szívet érintő rendellenességeké.

Alkalmazási előírás

- **4.8 pont**

A következő mellékhatás(oka)t kell a meglévők mellett feltüntetni a „Pszichiátriai kórképek” szervrendszeri kategóriánál, „Nagyon ritka” gyakorisággal:

Hallucinációk.

Betegtájékoztató

- **4. pont – Lehetséges mellékhatások**

Hallucinációk.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2025. októberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2025.11.30.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2026.01.29.