

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir trimetoprim, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga úr birtum vísindagreinum og aukaverkanatilkyningum og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC matslandið að orsakasamband milli trimetoprims og **lyfjaútbrota með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)** sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC matslandið komst að þeirri niðurstöðu að uppfæra skuli lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda trimetoprim í samræmi við þetta.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga út birtum vísindagreinum og aukaverkanatilkyningum og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC matslandið að orsakasamband milli trimetoprims og meðfæddrar vansköpunar / fösturláta sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC matslandið komst að þeirri niðurstöðu að uppfæra skuli lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda trimetoprim á þann hátt að frábending sé fyrir notkun trimetoprims á **fyrsta þriðjungi meðgöngu**.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga út birtum vísindagreinum og aukaverkanatilkyningum, telur PRAC matslandið að orsakasamband milli trimetoprims og **ofskynjana** sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC matslandið komst að þeirri niðurstöðu að uppfæra skuli lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda trimetoprim í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir trimetoprim, telur CMDh, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda trimetoprim sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- **Kafli 4.4**

Bæta skal við eftirfarandi varnaðarorðum:

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslosi (TEN) og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með trimetoprimi (sjá kafla 4.8).

Gera skal sjúklingum grein fyrir þessum teiknum og einkennum og fylgjast náið með þeim með tilliti til húðaviðbragða.

Ef fram koma teikn eða einkenni sem benda til þessara viðbragða á að hætta notkun trimetoprins tafarlaust og íhuga aðra meðferð (eins og við á).

Ef sjúklingur hefur fengið alvarleg viðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN) eða lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) við notkun trimetoprims, má ekki hefja meðferð á ný hjá þessum sjúklingi.

- **Kafli 4.8**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir líffæraflokkinn Húð og undirhúð með tíðnina „tíðni ekki þekkt“:

Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Fylgiseðill

- **Kafli 2 – Áður en byrjað er að nota <lyfjaheiti>**

LÁTTU LÆKNINN VITA ÁÐUR EN ÞÚ TEKUR <lyfjaheiti>:

• Ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarlega útbrot á húð eða húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni eftir notkun trimetoprims.

Varnaðarorð og varúðarreglur – Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun <heiti lyfs>:

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslosi (TEN) og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með trimetoprimi. Þú skalt hætta notkun trimetoprims og leita tafarlaust læknishjálpar ef einhver einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum sem lýst er í kafla 4 koma fram.

- **Kafli 4 – Hugsanlegar aukaverkanir**

Þú skalt hætta notkun trimetoprims og leita tafarlaust læknishjálpar ef einhver eftirfarandi einkenna koma fram:

- rauðleitir flekkir á bók, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sárum í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni (SJS) / húðþekjudrepslos (TEN)).

- Útbreidd útbrot, hár hiti og stækkaðir eitlar (DRESS heilkenni eða lyfjaofnæmisheilkenni)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- **Kafla 4.3 Frábendingar**

Breyta skal frábendingum á eftirfarandi hátt (strangari fyrirmæli sem geta verið fyrir í textanum mega standa):

Fyrsti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).

- **Kafla 4.6**

Bæta á við nýjum upplýsingum varðandi áhættu í tengslum við lyfið þegar það er notað á meðgöngu á eftirfarandi hátt (strangari fyrirmæli sem geta verið fyrir í textanum mega standa):

Meðganga:

Ekki má nota trimetoprim á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Dýrarannsóknir hafa sýnt vanskapandi áhrif.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt aukna hættu á fósturláti og meðfæddri vansköpun, einkum göllum í taugapípu, skarði í góm/vör og galla í hjarta- og æðakerfi, hjá börnum mæðra sem fengu meðferð með trimetoprimi á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Verkunarháttur lyfsins er talinn hafa truflandi áhrif á fólöt.

Á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu á að forðast notkun lyfsins nema það sé klínískt nauðsynlegt.

Fylgiseðill

(strangari fyrirmæli sem geta verið fyrir í textanum mega standa):

- **Kafla 2 – Ekki má nota <lyfjaheiti>:**

- Á meðgöngu (fyrstu 3 mánuðina) eða við grun um þungun

- **Kafla 2 „Meðganga og brjóstgjöf“**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki má taka lyfið á fyrstu þremur mánuðum meðgöngu. Meðferð með trimetoprimi á fyrstu þremur mánuðum meðgöngu getur aukið hættu á fósturláti. Aukin hætta getur verið á fæðingargöllum hjá börnum mæðra sem fá meðferð með trimetoprimi á fyrstu þremur mánuðum meðgöngu, einkum göllum í taugapípu (þegar hryggur og mæna myndast ekki á eðlilegan hátt), skarði í góm/vör (þegar vör og efri gómur myndast ekki á eðlilegan hátt) og hjartagöllum.

Samantekt á eiginleikum lyfs

- **Kafli 4.8**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir líffæraflokkinn „Geðræn vandamál“ með tíðnina „Koma örsjaldan fyrir“:

Ofskynjanir.

Fylgiseðill

- **Kafli 4 – Hugsanlegar aukaverkanir**

Ofskynjanir.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október 2025
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	30. nóvember 2025
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	29. janúar 2026