

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC per trimetoprim, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura e delle segnalazioni spontanee, nonché in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, lo Stato membro di riferimento del PRAC ritiene che una relazione causale tra il trimetoprim e **la reazione farmacologica con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)** sia quantomeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro di riferimento del PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti trimetoprim devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura e delle segnalazioni spontanee, nonché in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, lo Stato membro di riferimento del PRAC ritiene che una relazione causale tra il trimetoprim e le malformazioni congenite/gli aborti spontanei sia quantomeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro di riferimento del PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti trimetoprim devono essere modificate per controindicare il trimetoprim durante il **primo trimestre di gravidanza**.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura e delle segnalazioni spontanee, lo Stato membro di riferimento del PRAC ritiene che una relazione causale tra il trimetoprim e le allucinazioni sia quantomeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro di riferimento del PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti trimetoprim devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su trimetoprim il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti trimetoprim sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- **Sezione 4.4**

È necessario aggiungere la seguente avvertenza:

Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR)

Sono stati segnalati casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere potenzialmente letali o fatali, in associazione al trattamento con trimetoprim (vedere sezione 4.8).

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per eventuali reazioni cutanee.

Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, il trimetoprim deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (se appropriato).

Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS, TEN o DRESS con l'uso di trimetoprim, il trattamento non deve essere ripreso in nessun caso in questo paziente.

- **Sezione 4.8**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla sezione SOC “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” con frequenza “non nota”:

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Foglio illustrativo

- **Sezione 2 - Cosa deve sapere prima di prendere <medicinale>**

INFORMI IL MEDICO PRIMA DI PRENDERE <medicinale>:

• Se in passato si sono manifestati gravi rash cutanei o desquamazione della pelle, vesciche e/o afte dopo l'assunzione di trimetoprim.

Avvertenze e precauzioni - Presti particolare attenzione con <medicinale>:

Sono state segnalate gravi reazioni cutanee, quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in associazione al trattamento con trimetoprim. Interrompa l'uso di trimetoprim e consulti immediatamente un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee descritte nella sezione 4.

- **Sezione 4 - Possibili effetti indesiderati**

Interrompa l'uso di trimetoprim e consulti immediatamente un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

• macchie rossastre sul tronco, spesso con vesciche centrali, desquamazione cutanea, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono

essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN)).

• eruzione cutanea diffusa, temperatura corporea elevata e ingrossamento dei linfonodi (sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità ai farmaci)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.3 Controindicazioni

Le controindicazioni devono essere modificate come segue (le raccomandazioni presenti più rigorose possono rimanere invariate):

Primo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.6).

- Sezione 4.6

È necessario aggiungere le seguenti nuove informazioni relative ai rischi associati all'uso del prodotto durante la gravidanza (le raccomandazioni presenti più rigorose possono rimanere invariate):

Gravidanza:

Il trimetoprim è controindicato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.3). Studi condotti su animali hanno dimostrato un effetto teratogeno.

Studi epidemiologici hanno dimostrato un aumento del rischio di aborto spontaneo e malformazioni congenite, in particolare difetti del tubo neurale, schisi orali e difetti cardiovascolari nei bambini di madri trattate con trimetoprim durante il primo trimestre di gravidanza. Si ritiene che il meccanismo d'azione presunto sia l'interferenza con i folati.

Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, l'uso deve essere evitato, a meno che non sia clinicamente necessario.

Foglio illustrativo

(Le raccomandazioni presenti più rigorose possono rimanere invariate):

- Sezione 2 – Non prenda <medicinale>:
- Se è incinta (primi 3 mesi) o potrebbe esserlo.

- Sezione 2 “Gravidanza e allattamento”

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale non deve essere assunto durante i primi tre mesi di gravidanza. Il trattamento con trimetoprim nei primi tre mesi di gravidanza può aumentare il rischio di aborto spontaneo. I bambini nati da madri trattate con trimetoprim durante il primo trimestre di gravidanza possono presentare un aumento del rischio di malformazioni congenite, in particolare difetti del tubo neurale (la colonna vertebrale e il midollo spinale non si formano correttamente), schisi orali (il labbro e il palato non si formano correttamente) e difetti che colpiscono il cuore.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- **Sezione 4.8**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla sezione SOC “Disturbi psichiatrici” con frequenza “molto raro”:

Allucinazioni.

Foglio illustrativo

- **Sezione 4 - Possibili effetti indesiderati**

Allucinazioni.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	30/11/2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	29/01/2026