

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor trimethoprim, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens in de literatuur en spontane meldingen en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, acht de leidende lidstaat van het PRAC een oorzakelijk verband tussen trimethoprim en een **geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)** op zijn minst een redelijke mogelijkheid. De leidende lidstaat van het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die trimethoprim bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens in de literatuur en spontane meldingen, en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, acht de Leidende Lidstaat van het PRAC een oorzakelijk verband tussen trimethoprim en aangeboren afwijkingen/spontane abortussen op zijn minst een redelijke mogelijkheid. De leidende lidstaat van het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die trimethoprim bevatten, moet worden gewijzigd om trimethoprim tijdens het **eerste trimester van de zwangerschap** te contra-indiceren.

Gezien de beschikbare gegevens in de literatuur en spontane meldingen, acht de leidende lidstaat van het PRAC een causaal verband tussen trimethoprim en **hallucinaties** op zijn minst een redelijke mogelijkheid. De leidende lidstaat van het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die trimethoprim bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor trimethoprim is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) trimethoprim bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient toegevoegd te worden als volgt:

Ernstige bijwerkingen van de huid

Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in samenhang met trimethoprimbehandeling (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen op de hoogte gebracht te worden van de tekenen en symptomen en moeten nauwgezet worden gecontroleerd op huidreacties.

Als er tekenen en symptomen optreden die duiden op deze reacties, dient trimethoprim onmiddellijk te worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling overwogen worden (indien van toepassing).

Indien de patiënt een ernstige reactie zoals SJS, TEN of DRESS ontwikkelt tijdens het gebruik van trimethoprim mag de behandeling nooit meer opgestart worden bij deze patiënt.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen toegevoegd te worden onder de systeem-orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen met de frequentie “niet bekend”:

Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Bijsluiter

- Rubriek 2: Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Spreek met uw arts vooraleer u [medicijn] neemt:

- Als u ooit na gebruik van trimethoprim een ernstige vorm van huiduitslag of afschilferende huid, blaarvorming en/of mondzweren heeft gekregen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Er zijn ernstige huidreacties, zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), gemeld in samenhang met trimethoprimbehandelingen. Stop onmiddellijk met het gebruik van trimethoprim en zoek medische hulp als u een verschijnsel opmerkt van deze ernstige huidreacties, zoals beschreven in rubriek 4.

- **Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen**

Stop met het gebruik van trimethoprim en zoek onmiddellijk medische hulp wanneer u één van volgende symptomen opmerkt:

- Rode vlekken op de romp, vaak met centrale blaren, schilferende huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen. Deze ernstige huidreacties kunnen voorafgegaan worden door koorts en griepachtige symptomen (Stevens-Johnson-syndroom (SJS) / toxische epidermale necrolyse (TEN)).
- Wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeknopen (DRESS-syndroom of overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen).

Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.3 Contra-indicaties**

De contra-indicaties dienen bijgewerkt te worden als volgt (bestaande, striktere adviezen mogen behouden worden)

Eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

- **Rubriek 4.6**

Nieuwe informatie met betrekking tot de risico's van het product bij gebruik tijdens de zwangerschap dient toegevoegd te worden als volgt (bestaande, striktere adviezen mogen behouden worden)

Zwangerschap

Trimethoprim is gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Dieronderzoek heeft een teratogeen effect aangetoond.

Epidemiologisch onderzoek toonde een verhoogd risico aan op spontane abortus en aangeboren afwijkingen, voornamelijk neuraalbuisdefecten, gespleten lip/gehemelte en cardiovasculaire defecten, bij kinderen van moeders die behandeld werden met trimethoprim tijdens het eerste trimester van hun zwangerschap. Het vermoedelijke werkingsmechanisme is waarschijnlijk interferentie met folaten.

Tijdens het tweede en derde trimester dient het gebruik vermeden te worden, tenzij klinisch noodzakelijk.

Bijsluiters

(bestaand strikter advies mag behouden blijven)

- **Rubriek 2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**
 - Wanneer u zwanger bent (eerste drie maanden) of zwanger zou kunnen zijn.
- **Rubriek 2 “Zwangerschap en borstvoeding”**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

U mag dit middel niet innemen tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Een behandeling met trimethoprim tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap kan het risico op een miskraam verhogen. Kinderen van moeders die tijdens de eerste drie maanden van hun zwangerschap worden behandeld met trimethoprim, kunnen een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen hebben, in het bijzonder neuraalbuisdefecten (waarbij de ruggengraat en het ruggenmerg niet goed worden gevormd), gespleten lip/gehemelte (waarbij de lip en het gehemelte niet goed worden gevormd) en afwijkingen aan het hart.

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen toegevoegd te worden onder de systeem-orgaanklasse “Psychische stoornissen” met de frequentie “zeer zelden”:

Hallucinaties

Bijsluiter

- Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen

Dingen zien, voelen of horen die er niet zijn (hallucinaties)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	30/11/2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	29/11/2026