

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for (virkestoffet/virkestoffene i henhold til oppføringen på EURD-listen) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen og spontane rapporter, og tatt i betraktning en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at det i det minste er en mulig årsakssammenheng mellom trimetoprim og **legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**. Utrederlandet (the Lead Member State) konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder trimetoprim endres i henhold til dette.

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen og spontane rapporter, og tatt i betraktning en plausibel virkningsmekanisme, anser PRACs utrederland at det i det minste er en mulig årsakssammenheng mellom trimetoprim og medfødte misdannelser/spontanaborter. PRACs utrederland konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder trimetoprim endres slik at bruk av trimetoprim er kontraindisert **i første trimester av graviditeten**.

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen og spontane rapporter, og tatt i betraktning en plausibel virkningsmekanisme, anser PRACs utrederland at det i det minste er en mulig årsakssammenheng mellom trimetoprim og **hallusinasjoner**. PRACs utrederland konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder trimetoprim skal endres i henhold til dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for trimetoprim mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder trimetoprim er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel skal inkluderes som følger:

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med trimetoprimbehandling (se pkt. 4.8).

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på hudreaksjoner og monitoreres nøye.

Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, skal trimetoprim seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN eller DRESS ved bruk av trimetoprim, skal behandling med trimetoprim seponeres permanent og ikke startes på nytt.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal inkluderes under organklassen Hud- og underhudssykdommer med frekvensen «Ikke kjent»:

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2 – Hva du må vite før du bruker <legemiddel>

SNAKK MED LEGE FØR DU TAR <legemiddel>

- dersom du tidligere har utviklet alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt trimetoprim.

Advarsler og forsiktighetsregler – Vær spesielt forsiktig med <legemiddel>:

Alvorlige hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), har blitt rapportert i forbindelse med trimetoprimbehandling. Slutt å ta trimetoprim og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene forbundet med alvorlige hudreaksjoner som er beskrevet i avsnitt 4.

- Avsnitt 4 – Mulige bivirkninger

Slutt å ta trimetoprim og oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

- rødlige runde flekker på kroppen, ofte med blemmer i midten, hudavskalling, sår i munnen, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan starte med feber og

influenzalignende symptomer (Steven-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)).

• utbredt utslett, høy feber og forstørrede lymfeknuter (DRESS-syndrom eller legemiddeloverfølsomhetssyndrom).

Preparatomtale

- Pkt. 4.3 Kontraindikasjoner

Kontraindikasjonene bør endres som følger (strengere eksisterende råd kan beholdes):

Første trimester av graviditeten (se pkt. 4.6).

- Pkt. 4.6

Ny informasjon med hensyn til risiko(er) av legemiddelet når det brukes under graviditet bør inkluderes som følger (strengere eksisterende råd kan beholdes):

Graviditet:

**Trimetoprim er kontraindisert i første trimester av graviditeten (se pkt. 4.3).
Dyrestudier har vist teratogen effekt.**

Epidemiologiske studier har vist en økt risiko for spontanabort og medfødte misdannelser, særlig nevrallrørsdefekter, ganespalte og hjertefeil, hos barn av mødre som ble behandlet med trimetoprim i første trimester av graviditeten. Den antatte virkningsmekanismen er påvirkning av folater.

I andre og tredje trimester bør bruk unngås, med mindre det er klinisk nødvendig.

Pakningsvedlegg

(Strengere eksisterende råd kan beholdes):

- Avsnitt 2 – Bruk ikke <legemiddel>
 - **Dersom du er gravid (første 3 måneder) eller kan være gravid**
- Avsnitt 2 «Graviditet og amming»

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemiddelet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dette legemiddelet skal ikke brukes under de første tre månedene av graviditeten. Behandling med trimetoprim i de første tre månedene av graviditeten kan øke risikoen for spontanabort. Barn født av mødre som har blitt behandlet med trimetoprim i de første tre månedene av graviditeten, kan ha økt risiko for medfødte misdannelser, særlig nevrallrørsdefekter (der ryggraden og ryggmargen ikke utvikles som de skal), ganespalte (der leppe og gane ikke dannes riktig) og hjertefeil.

Preparatomtale

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal inkluderes under organklassen «Psykiatriske lidelser» med frekvensen «Svært sjeldne»:

Hallusinasjoner.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4 – Mulige bivirkninger

Hallusinasjoner.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Oktober 2025 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	30/11/2025
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	29/01/2026