

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie
do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących trimetoprimu, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie dostępnych danych, pochodzących z piśmiennictwa oraz ze spontanicznych zgłoszeń, oraz uwzględniając prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznał, że co najmniej uzasadniona jest możliwość związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem trimetoprimu a występowaniem **reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)**. Komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian do druków informacyjnych wszystkich produktów leczniczych zawierających trimetoprim.

Na podstawie dostępnych danych, pochodzących z piśmiennictwa oraz ze spontanicznych zgłoszeń, oraz uwzględniając prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznał, że co najmniej uzasadniona jest możliwość związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem trimetoprimu a występowaniem wad wrodzonych i (lub) poronień samoistnych. Komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian do druków informacyjnych wszystkich produktów leczniczych zawierających trimetoprim, w celu dodania przeciwwskazania do stosowania trimetoprimu w **pierwszym trymestrze ciąży**.

Na podstawie dostępnych danych pochodzących z piśmiennictwa oraz ze spontanicznych zgłoszeń, komitet PRAC uznał, że co najmniej uzasadniona jest możliwość związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem trimetoprimu a występowaniem **omamów**.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących trimetoprimu, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną trimetoprim pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- **Punkt 4.4**

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Cieężkie skórne działania niepożądane (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions)

W związku z leczeniem trimetoprimem notowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz uważnie obserwować, czy nie występują u nich reakcje skórne.

Jeśli pojawiają się objawy podmiotowe i przedmiotowe, wskazujące na wystąpienie takich reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie trimetoprimu i (w razie konieczności) rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Jeżeli w związku ze stosowaniem trimetoprimu u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS, nie należy nigdy ponownie rozpocząć leczenia trimetoprimem.

- **Punkt 4.8**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania **„częstość nieznana”**:

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)

Ulotka dla pacjenta

- **Punkt 2 Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>**

PRZED ROZPOCZĘCIEM PRZYJMOWANIA LEKU <nazwa własna > NALEŻY OMÓWIĆ TO Z LEKARZEM:

- **Jeśli po przyjęciu trimetoprimu u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenie jamy ustnej.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek <nazwa własna>:

W związku z leczeniem trimetoprimem notowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów ciężkich reakcji skórnych, opisanych w punkcie 4, należy przerwać przyjmowanie trimetoprimu i natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną.

- **Punkt 4 Możliwe działania niepożądane**

Należy przerwać stosowanie trimetoprimu i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- czerwone plamy na tułowie, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Występowanie takich ciężkich wysypek skórnych może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne [zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i (lub) toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (TEN)].
- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- **Punkt 4.3 Przeciwwskazania**

Należy wprowadzić następującą zmianę w przeciwwskazaniach (zamieszczone wcześniej, bardziej rygorystyczne zalecenia mogą pozostać):

Pierwszy trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

- **Punkt 4.6**

Należy dodać nowe informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu w czasie ciąży (zamieszczone wcześniej, bardziej rygorystyczne zalecenia mogą pozostać):

Ciąża

Stosowanie trimetoprim w pierwszym trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne.

Badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko poronień samoistnych i występowania wad wrodzonych, w szczególności wad cewy nerwowej, rozszczepów warg i podniebienia i wad układu sercowo-naczyniowego u dzieci matek leczonych trimetoprimem w pierwszym trymestrze ciąży. Uważa się, że domniemanym mechanizmem działania jest wzajemne oddziaływanie z folianami.

Należy unikać stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży, chyba że jest to klinicznie konieczne.

Ulotka dla Pacjenta

(Zamieszczone wcześniej, bardziej rygorystyczne zalecenia mogą pozostać):

- **Punkt 2 Kiedy nie stosować leku <nazwa własna>:**
 - Jeśli pacjentka jest w ciąży (pierwsze 3 miesiące) lub przypuszcza że może być w ciąży.
- **Punkt 2 „Ciąża i karmienie piersią”**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy przyjmować tego leku podczas pierwszych trzech miesięcy ciąży. Leczenie trimetoprimem w pierwszych trzech miesiącach ciąży może zwiększać ryzyko poronienia. U dzieci urodzonych przez matki, które były leczone trimetoprimem w pierwszym trymestrze ciąży, może występować zwiększone ryzyko wad wrodzonych, w szczególności wad cewy nerwowej (gdy kręgosłup i rdzeń kręgowy nie tworzą się prawidłowo), rozszczepu warg i podniebienia (gdy warga i podniebienie nie tworzą się prawidłowo) oraz wad serca.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- **Punkt 4.8**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „bardzo rzadko”:

Omamy.

Ulotka dla Pacjenta

- **Punkt 4 Możliwe działania niepożądane**

Omamy.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2025 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	30 listopada 2025 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	29 stycznia 2026 r.