

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o trimetoprim, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura e as notificações espontâneas, e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o trimetoprim e a **reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)** é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos contendo trimetoprim deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura e as notificações espontâneas, e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o trimetoprim e malformações congénitas/abortos espontâneos é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos contendo trimetoprim deve ser alterada de modo a contraindicar trimetoprim durante o **primeiro trimestre de gravidez**.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura e as notificações espontâneas, o PRAC considera que uma relação causal entre o trimetoprim e **alucinações** é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos contendo trimetoprim deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao trimetoprim, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm trimetoprim se mantém inalterado, na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 4.4**

Deve ser adicionada a seguinte advertência:

Reações adversas cutâneas graves (RACGs)

Foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, associados ao tratamento com trimetoprim (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser advertidos acerca dos sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados relativamente a reações cutâneas.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o trimetoprim deve ser imediatamente descontinuado e considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

Se o doente tiver desenvolvido uma reação grave, tal como SSJ, NET, ou DRESS, com a utilização de trimetoprim, o tratamento nunca deve ser reiniciado neste doente.

- **Secção 4.8**

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas sob a SOC Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com uma frequência "**desconhecida**":

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Folheto informativo

- **Secção 2 - O que precisa de saber antes de utilizar <medicamento>**

INFORME O SEU MÉDICO ANTES DE TOMAR <medicamento>:

•Se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, bolhas e/ou feridas na boca depois de tomar trimetoprim.

Advertências e precauções - Tome especial cuidado com <medicamento>:

Foram notificadas reações cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação com o tratamento com trimetoprim. Pare de utilizar trimetoprim e procure imediatamente assistência médica se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves descritas na secção 4.

- **Secção 4 – Efeitos indesejáveis possíveis**

Pare de utilizar trimetoprim e procure imediatamente assistência médica se notar algum dos seguintes sintomas:

• manchas avermelhadas no tronco, frequentemente com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/ necrólise epidérmica tóxica (TEN)).

• Erupção cutânea generalizada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados (síndrome DRESS ou síndrome de hipersensibilidade ao medicamento)

Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 4.3 Contraindicações**

As contraindicações devem ser alteradas conforme abaixo indicado (pode manter-se um aconselhamento mais rigoroso):

Primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6).

- **Secção 4.6**

Devem ser acrescentadas novas informações relativas ao(s) risco(s) do medicamento quando utilizado durante a gravidez (pode manter-se um aconselhamento mais rigoroso):

Gravidez:

Trimetoprim é contraindicado durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3). Estudos em animais demonstraram um efeito teratogénico.

Estudos epidemiológicos demonstraram um risco aumentado de aborto espontâneo e malformações congénitas, em particular defeitos do tubo neural, fendas orais e defeitos cardiovasculares, em filhos de mães tratadas com trimetoprim durante o primeiro trimestre de gravidez. Presume-se que o mecanismo de ação seja a interferência com folatos.

No segundo e terceiro trimestres, a utilização deve ser evitada, exceto se clinicamente necessário.

Folheto informativo

(Pode manter-se um aconselhamento mais rigoroso):

- **Secção 2 – Não utilize <medicamento>:**
 - **Se está grávida (primeiros 3 meses) ou pode estar grávida**
- **Secção 2 "Gravidez e amamentação"**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento não deve ser tomado durante os primeiros três meses de gravidez. O tratamento com trimetoprim nos primeiros três meses de gravidez pode aumentar o risco de aborto espontâneo. As crianças nascidas de mães tratadas com trimetoprim durante o primeiro trimestre de gravidez podem ter um risco aumentado de malformações congénitas, em particular defeitos do tubo neural (em que a coluna e a medula espinal não se formam adequadamente), fendas orais (em que o lábio e o palato não se formam adequadamente) e defeitos que afetam o coração.

Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 4.8**

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) deve(m) ser adicionada(s) na SOC "Perturbações do foro psiquiátrico" com uma frequência "muito rara":

Alucinações.

Folheto informativo

- **Secção 4 – Efeitos indesejáveis possíveis**

Alucinações.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de outubro de 2025
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	30 de novembro de 2025
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	29 de janeiro de 2026