

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru trimetoprim, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și raportările spontane și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, statul membru coordonator al PRAC consideră că o relație de cauzalitate între trimetoprim și **reacția determinată de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)** este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru coordonator PRAC a concluzionat că informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin trimetoprim ar trebui modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind literatura de specialitate și raportările spontane și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, statul membru coordonator al PRAC consideră că o relație de cauzalitate între trimetoprim și malformațiile congenitale/avorturile spontane este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru coordonator al PRAC a concluzionat că informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin trimetoprim ar trebui modificate pentru a contraindica trimetoprimul **în primul trimestru de sarcină**.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și raportările spontane, statul membru coordonator al PRAC consideră că o relație de cauzalitate între trimetoprim și **halucinații** este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru coordonator al PRAC a concluzionat că informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin trimetoprim ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru trimetoprim, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține /medicamentele care conțin trimetoprim este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul autorizat
/medicamentele autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este ~~șters~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Ar trebui adăugat un avertisment după cum urmează:

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacție determinată de medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi fatale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu trimetoprim (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate.

Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, trimetoprimul trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Tratamentul nu mai trebuie reluat niciodată dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă la utilizarea trimetoprimului, cum ar fi SSJ, NET sau DRESS.

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la ASO Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat cu o frecvență "necunoscută":

Reacție determinată de medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Prospect

- Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să utilizați <medicamentul>

SPUNEȚI MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ ÎNAINTE DE A LUA<medicamentul>:

Dacă ați dezvoltat vreodată o erupție cutanată severă sau descumare a pielii, vezicule și/sau răni la gură după administrarea trimetoprimului.

Atenționări și precauții - Aveți grijă deosebită cu <medicamentul>:

În asociere cu tratamentul cu trimetoprim au fost raportate reacții cutanate grave, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacție determinată de medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Opriti utilizarea trimetoprimului și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele legate de aceste reacții cutanate grave descrise la pct. 4.

- Pct. 4 – Reacții adverse posibile

Opriti utilizarea trimetoprimului și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșiatice pe trunchi, adesea cu vezicule centrale, descumare a pielii, ulcere la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții cutanate grave pot fi

precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindromul Stevens-Johnson (SSJ)/ necroliză epidermică toxică (NET)).

• Erupții cutanate extinse, temperatură ridicată a corpului și ganglioni limfatici măriți (sindromul DRESS sau sindromul de hipersensibilitate la medicamente)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- **Pct. 4.3 Contraindicații**

Contraindicațiile ar trebui modificate după cum urmează (pot rămâne recomandări existente mai stricte):

Primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

- **Pct. 4.6**

Ar trebui adăugate informații noi cu privire la riscul (riscurile) medicamentului atunci când este utilizat în timpul sarcinii, după cum urmează (pot rămâne recomandări existente mai stricte):

Sarcina:

Trimetoprim este contraindicat în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Studiile pe animale au arătat un efect teratogen.

Studiile epidemiologice au arătat un risc crescut de avort spontan și malformații congenitale, în special defecte ale tubului neural, despicături orale și defecte cardiovasculare la copiii mamelor tratate cu trimetoprim în primul trimestru de sarcină. Se crede că mecanismul presupus de acțiune este interferența cu folații.

În al doilea și al treilea trimestru, utilizarea trebuie evitată, cu excepția cazului în care este clinic necesar.

Prospectul

(Recomandările existente mai stricte pot rămâne):

- **Pct. 2 – Nu utilizați <medicamentul>:**
 - **Dacă sunteți gravidă (primele 3 luni) sau este posibil să fiți gravidă**
- **Pct. 2 "Sarcina și alăptarea"**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament nu trebuie administrat în primele trei luni de sarcină. Tratatamentul cu trimetoprim în primele trei luni de sarcină poate crește riscul de avort spontan. Copiii născuți de mame tratate cu trimetoprim în primul trimestru de sarcină pot avea un risc crescut de malformații congenitale, în special defecte ale tubului neural (unde coloana vertebrală și măduva spinării nu se formează corect), despicături orale (unde buza și palatul nu se formează corect) și defecte care afectează inima.

Rezumatul caracteristicilor produsului

- **Pct. 4.8**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la ASO "Tulburări psihice" cu o frecvență "foarte rară":

Halucinații.

Prospect

- **Pct. 4 – Reacții adverse posibile**

Halucinații.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din octombrie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	30 noiembrie 2025
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	29 ianuarie 2026