

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za trimetoprim, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke v literaturi in spontanah poročilih ter glede na verjeten mehanizem delovanja, vodilna država članica odbora PRAC meni, da je vzročna povezava med trimetoprimom in **reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)** vsaj razumno mogoča. Vodilna država članica odbora PRAC je sklenila, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo trimetoprim, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke v literaturi in spontanah poročilih ter glede na verjeten mehanizem delovanja vodilna država članica odbora PRAC meni, da je vzročna povezava med trimetoprimom in prirojenimi malformacijami/spontanimi splavi vsaj razumno mogoča. Vodilna država članica odbora PRAC je sklenila, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo trimetoprim, spremeniti tako, da je trimetoprim kontraindiciran v **prvem trimesečju nosečnosti**.

Glede na razpoložljive podatke v literaturi in spontanah poročilih vodilna država članica odbora PRAC meni, da je vzročna povezava med trimetoprimom in **halucinacijami** vsaj razumno mogoča. Vodilna država članica odbora PRAC je sklenila, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo trimetoprim, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za trimetoprim skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) trimetoprim, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- **Poglavje 4.4**

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR - *severe cutaneous adverse reactions*)

V povezavi z zdravljenjem s trimetoprimom so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba trimetoprim takoj ukiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju (če je primerno).

Če se je pri bolniku med uporabo trimetoprime razvila resna reakcija, kot so SJS, TEN ali DRESS, se zdravljenja pri tem bolniku ne sme nikoli več uvesti.

- **Poglavje 4.8**

Naslednji neželeni učinek(-i) je treba dodati pod organski sistem Bolezni kože in podkožja s pogostnostjo **"neznana"**:

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

Navodilo za uporabo

- **Poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste vzeli <zdravilo X>**

PRED JEMANJEM <zdravila X> OBVESTITE ZDRAVNIKA:

• Če se vam je po jemanju trimetoprime kdaj pojavil hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.

Opozorila in previdnostni ukrepi – Bodite posebno previdni pri uporabi <zdravila X>:

V povezavi z zdravljenjem s trimetoprimom so poročali o resnih kožnih reakcijah, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Prenehajte uporabljati trimetoprim in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4.

- **Poglavje 4 – Možni neželeni učinki**

Prenehajte uporabljati trimetoprim in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih simptomov:

- rdečkaste lise na trupu, pogosto z osrednjimi mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, genitalijah in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavijo vročina in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN)).

- **Razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo)**

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- **Poglavje 4.3 Kontraindikacije**

Kontraindikacije je treba spremeniti na naslednji način (obstoječa strožja navodila lahko ostanejo):

Prvo trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

- **Poglavje 4.6**

Dodati je treba nove informacije o tveganju(-ih) zdravila pri uporabi med nosečnostjo, kot sledi (obstoječa strožja priporočila lahko ostanejo):

Nosečnost:

Trimetoprim je kontraindiciran v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Študije na živalih so pokazale teratogeni učinek.

Epidemiološke študije so pokazale povečano tveganje za spontani splav in prirojene malformacije, zlasti okvare nevralne cevi, razcep ustnice in/ali neba in kardiovaskularne okvare, pri otrocih mater, zdravljenih s trimetoprimom v prvem trimesečju nosečnosti. Domnevni mehanizem delovanja naj bi bil vpliv na presnovo folatov.

V drugem in tretjem trimesečju se je treba uporabi izogibati, razen če je klinično potrebno.

Navodilo za uporabo

(Obstoječa strožja navodila lahko ostanejo):

- **Poglavje 2 – Ne uporabljajte <zdravila X>:**
 - **Če ste noseči (prve 3 mesece) ali bi lahko bili noseči**

- **Poglavje 2 "Nosečnost in dojenje"**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Tega zdravila ne smete jemati v prvih treh mesecih nosečnosti. Zdravljenje s trimetoprimom v prvih treh mesecih nosečnosti lahko poveča tveganje za spontani splav. Otroci, rojeni materam, ki so se v prvem trimesečju nosečnosti zdravile s trimetoprimom, imajo lahko povečano tveganje za prirojene okvare, zlasti okvare nevralne cevi (kjer se hrbtenica in hrbtenjača ne oblikujeta pravilno), razcep ustnice in/ali neba (kjer se ustnica in nebo ne oblikujeta pravilno) in okvare, ki vplivajo na srce.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- **Poglavje 4.8**

Naslednje neželene učinke je treba dodati pod organski sistem "Psihiatrične motnje" s pogostnostjo "zelo redki":

Halucinacije.

Navodilo za uporabo

- **Poglavje 4 – Možni neželeni učinki**

Halucinacije.

Priloga III
Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh (oktober 2025)
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	30. november 2025
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	29. januar 2026