

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för trimetoprim dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med hänsyn till tillgängliga data från litteraturen och spontana fallrapporter samt baserat på en sannolik verkningsmekanism, anser den ledande medlemsstaten för PRAC att ett orsakssamband mellan trimetoprim och **läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)** åtminstone är en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten för PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller trimetoprim ska uppdateras i enlighet med denna information.

Med hänsyn till tillgängliga data från litteraturen och spontana fallrapporter samt baserat på en sannolik verkningsmekanism, anser den ledande medlemsstaten för PRAC att ett orsakssamband mellan trimetoprim och medfödda missbildningar/spontana aborter åtminstone är en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten för PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller trimetoprim ska ändras till att kontraindicera användningen av trimetoprim under **graviditetens första trimester**.

Med hänsyn till tillgängliga data från litteraturen och spontana fallrapporter anser den ledande medlemsstaten för PRAC att ett orsakssamband mellan trimetoprim och **hallucinationer** åtminstone är en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten för PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller trimetoprim ska uppdateras i enlighet med denna information.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för trimetoprim anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller trimetoprim är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Svåra hudbiverkningar (SCARs)

Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid behandling med trimetoprim (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant för hudreaktioner.

Om tecken och symtom uppträder som tyder på dessa reaktioner, ska behandlingen med trimetoprim sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (enligt vad som är lämpligt).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av trimetoprim, får behandlingen inte någonsin återupptas för denna patient.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklassen Hud och subkutan vävnad med frekvensen ”ingen känd frekvens”:

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Bipacksedel

- Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du använder <läkemedlets namn>

TALA MED LÄKARE INNAN DU TAR <läkemedlets namn>

- Om du någon gång har fått ett allvarligt hudutslag eller hudfjällning, blåbildning och/eller sår i munnen efter att du tagit trimetoprim.

Varningar och försiktighet – Var särskilt försiktig med <läkemedlets namn>

Allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats i samband med behandling med trimetoprim. Sluta ta trimetoprim och uppsök omedelbart läkare om du får något av symptomen på dessa allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

- Avsnitt 4 – Eventuella biverkningar

Sluta använda trimetoprim och sök vård omedelbart om du får något av följande symtom:

- rödaktiga fläckar på bålén, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i mun, svalg, näsa, på könsorganen och i ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och

influenسالiknande symtom (Stevens–Johnsons syndrom [SJS]/toxisk epidermal nekrolys [TEN]).

- utbredda hudutslag, feber och förstörade lymfkörtlar (DRESS-syndrom eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom).

Produktresumé

- Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationerna ska ändras enligt följande (striktare befintliga råd kan lämnas kvar):

Graviditetens första trimester (se avsnitt 4.6).

- Avsnitt 4.6

Ny information om risk/risker med produkten vid användning under graviditet, bör läggas till enligt följande (striktare befintliga råd kan lämnas kvar):

Graviditet:

Trimetoprim är kontraindicerat under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.3). Data från djurstudier har visat en teratogen effekt.

Epidemiologiska studier har visat en ökad risk för spontana aborter och medfödda missbildningar, särskilt neuralrörsdefekter, orala spalter och kardiovaskulära defekter, hos barn till mödrar som behandlats med trimetoprim under graviditetens första trimester. Den förmodade verkningsmekanismen tros vara interferens med folater.

Användning ska undvikas under den andra och tredje trimestern, om det inte är kliniskt nödvändigt.

Bipacksedel

(Striktare befintliga råd kan lämnas kvar):

- Avsnitt 2 Använd inte <läkemedlets namn>:
- Om du är gravid (första 3 månaderna) eller kan vara gravid
- Avsnitt 2 ”Graviditet och amning”

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Detta läkemedel ska inte användas under graviditetens första tre månader. Behandling med trimetoprim under graviditetens första tre månader kan öka risken för missfall. Barn födda av mödrar som behandlats med trimetoprim under graviditetens första 3 månader kan ha en ökad risk för medfödda missbildningar, särskilt neuralrörsdefekter (där ryggraden och ryggmärgen inte bildas korrekt), läpp- och gomspalter (där läppen och gommen inte bildas korrekt) och missbildningar som påverkar hjärtat.

Produktresumé

- **Avsnitt 4.8**

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklassen ”Psykiatriska tillstånd” med frekvensen ”mycket sällsynta”:

Hallucinationer

Bipacksedel

- **Avsnitt 4 – Eventuella biverkningar**

Hallucinationer

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	30 november 2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	29 januari 2026