Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry
S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro bupropion byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům o riziku toxické epidermální nekrolýzy (TEN) z post-marketingových hlášení, včetně dvou silných, pravděpodobných případů z literatury a několika možných případů, a s ohledem na to, že základní patofyziologie TEN je podobná jako u Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), který je již uveden jako nežádoucí účinek pro bupropion, výbor PRAC považuje kauzální vztah mezi bupropionem a TEN za přinejmenším možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující bupropion mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Vzhledem k dostupným údajům o riziku lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) z literatury a spontánních hlášení, včetně pozitivní de-challenge v jednom silném literárním případě, a pravděpodobnému základnímu mechanismu, výbor PRAC považuje kauzální vztah mezi bupropionem a DRESS za přinejmenším možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující bupropion mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

S ohledem na údaje o TEN a DRESS, které byly dostupné v aktuálním jednotném hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUSA), a závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), které jsou již označeny jako nežádoucí účinky bupropionu (Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)), výbor PRAC dospěl k závěru, že je nutné zavést samostatné upozornění pro SCAR v bodě 4.4 SmPC u přípravků obsahujících bupropion. Všechny SCAR, které jsou aktuálně uvedeny v bodě 4.8 SmPC, stejně jako SCAR přidané jako nové nežádoucí účinky v aktuálním PSUSA, mají být zahrnuty do upozornění, aby pokrývalo všechny SCAR hlášené u bupropionu. V důsledku toho má být SJS odstraněn ze současného upozornění o hypersenzitivitě. Příznaky SCAR a kroky, které mají pacienti podniknout, musí být zahrnuty do komplexního znění (zahrnujícího bezpečnostní informace a kroky, které mají být podniknuty), které bude uvedeno v bodě 4 příbalové informace. To má zajistit, aby zdravotníci i pacienti byli dobře informováni a upozorněni na tyto závažné kožní reakce, které mohou být pro pacienty život ohrožující.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bupropionu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících bupropion zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **<u>podtržený a tučně</u>**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

*Aktuální upozornění týkající se hypersenzitivity má být upraveno odstraněním Stevensova-Johnsonova syndromu následovně (nový text **<u>podtržený a tučně</u>**; odstraněný text ~~přeškrtnutý~~):*

<u>Hypersenzitivita</u>

U pacientů, u kterých v průběhu léčby přípravkem <název přípravku> došlo k vývoji reakcí přecitlivělosti, by měl být tento přípravek ihned vysazen. Lékař by si měl být vědom toho, že příznaky se po vysazení přípravku <název přípravku> mohou zhoršovat nebo vrátit, a měl by zajistit symptomatickou léčbu po nezbytně nutnou dobu (alespoň jednoho týdne). Typickými příznaky jsou kožní vyrážky, svědění, kopřivky nebo bolesti na hrudi, ale závažné reakce mohou zahrnovat angioedém, dyspnoe/bronchospasmus, anafylaktický šok~~,~~ **<u>a</u>** erythema multiforme~~ nebo Stevens-Johnsonův syndrom~~. Artralgie, myalgie a horečka byly rovněž hlášeny společně s vyrážkou a jinými příznaky připomínajícími opožděný typ hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). Tyto příznaky mohou připomínat sérovou nemoc (viz bod 4.8).* U většiny pacientů se příznaky po zastavení podávání bupropionu a zahájení léčby antihistaminiky nebo kortikosteroidy zlepšily a postupně časem vymizely.

Reakce přecitlivělosti může trvat dlouhou dobu. Předepíše-li Vám lékař přípravek k léčbě alergických příznaků, ujistěte se, že jste dokončil(a) celou léčbu.*

*Text zvýrazněný šedě se liší mezi SPC přípravků obsahujících bupropion.

*Následující samostatné upozornění na SCAR má být přidáno (nový text **<u>podtržený a tučně</u>**):*

<u>Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)</u>

<u>V souvislosti s léčbou bupropionem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální.</u>

<u>Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, léčba bupropionem má být okamžitě ukončena a má být zvážena alternativní léčba (dle potřeby). Pokud se u pacienta při léčbě bupropionem vyvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN, AGEP nebo DRESS, léčba bupropionem nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.</u>

- Bod 4.8

*Následující nežádoucí účinky mají být přidány do Třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně s frekvencí není známo (nový text **<u>podtržený a tučně</u>**):*

<u>toxická epidermální nekrolýza</u>

<u>léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky</u>

Příbalová informace

- Bod 2

<u>Závažné kožní reakce</u>

<u>V souvislosti s <název přípravku> byly hlášeny závažné kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Přestaňte užívat <název přípravku> a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z příznaků těchto závažných kožních reakcí popsaných v bodě 4.</u>

- Bod 4

Příznaky SJS mají být odstraněny ze současného znění o alergických reakcích (odstraněný text ~~přeškrtnut~~):

Reakce přecitlivělosti (alergická reakce)

U některých pacientů se může vyvinout reakce přecitlivělosti na přípravek <název přípravku>.
Příznaky mohou zahrnovat:

- červené zbarvení kůže nebo kožní vyrážku (podobná kopřivce)~~, puchýřky nebo~~ **<u>a</u>** svědivou vyrážku (podobná planým neštovicím). ~~Některé kožní vyrážky si mohou vyžádat nemocniční léčbu, zvláště trpíte-li současně bolestí dutiny ústní nebo bolestí očí.~~
- neobvyklé sípání nebo potíže s dýcháním
- otok očních víček, rtů nebo jazyka
- bolest svalů a kloubů
- kolaps nebo přechodná ztráta vědomí.

NEBO

Vzácně (až 1 z 1000) se u pacientů mohou vyskytnout potenciálně závažné alergické reakce na <název přípravku>.
Příznaky alergických reakcí zahrnují:

- kožní vyrážku (včetně svědivé, hrbolaté vyrážky). ~~Některé kožní vyrážky si mohou vyžádat nemocniční léčbu, zvláště trpíte-li současně bolestí dutiny ústní nebo bolestí očí.~~
- neobvyklé sípání nebo potíže s dýcháním
- otok očních víček, rtů nebo jazyka
- bolest svalů a kloubů
- kolaps nebo přechodná ztráta vědomí.

➔ **Máte-li některý z popsaných příznaků alergické reakce**, ihned o tom informujte svého lékaře. **Neužívejte další tablety přípravku.**

Reakce přecitlivělosti může trvat dlouhou dobu. Předepíše-li Vám lékař přípravek k léčbě alergických příznaků, ujistěte se, že jste dokončil(a) celou léčbu.*

*Text zvýrazněný šedě není uveden ve všech SPC přípravků obsahujících bupropion.

*Znění upozornění na SCAR jako závažné nežádoucí účinky má být uvedeno následovně (nový text **podtržený a tučně**; odstraněný text ~~přeškrtnutý~~):*

Závažné kožní reakce

Přestaňte užívat bupropion a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

- **<Četnost podle aktuálního SmPC (*buď vzácné nebo velmi vzácné*)>*: Načervenalé, nevyvýšené, terčovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s centrálními puchýři, olupováním kůže, vředy v ústech, krku, nose, na genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám mohou předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom).**
- **Četnost není známa: Rozsáhlé oblasti s puchýři a výrazné olupování kůže se vyskytují u těžké formy výše popsané závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza).**
- **Četnost není známa: Rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené mízní uzliny (DRESS syndrom nebo syndrom lékové přecitlivělosti). Nástup tohoto syndromu je obvykle opožděný (2–6 týdnů po zahájení léčby).**
- **Četnost není známa: Červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s hrbolky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou. Příznaky se obvykle objevují na začátku léčby (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza).**

*Četnost výskytu SJS se liší mezi SmPC přípravků obsahujících bupropion. Aktuálně uvedená četnost má být v aktualizovaných informacích o přípravku zachována.

Jakékoli aktuálně zahrnuté bezpečnostní informace o AGEP mají být z bodu 4 odstraněny.

Také SJS jako další nežádoucí účinek (tj. „Závažné kožní vyrážky, které mohou postihnout ústa a jiné části těla a mohou být život ohrožující“) má být z bodu 4 odstraněn.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	2. listopadu 2025
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	1. ledna 2026