

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for bupropion er de videnskabelige konklusioner følgende:

På baggrund af tilgængelige data om risikoen for toksisk epidermal nekrolyse (TEN) fra case-rapporter efter markedsføring, herunder to stærke, sandsynlige tilfælde fra litteraturen og nogle mulige tilfælde - og i betragtning af at den underliggende patofysiologi for TEN er den samme som for Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som allerede er en anført bivirkning ved bupropion, mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem bupropion og TEN i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder bupropion, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af tilgængelige data om risikoen for lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) fra litteraturen og spontane rapporter, herunder en positiv de-challenge i et stærkt litteraturtilfælde, og en plausibel underliggende mekanisme, mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem bupropion og DRESS i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder bupropion, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I betragtning af de data om TEN og DRESS, der blev tilgængelige i den aktuelle PSUSA, og de alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er), der allerede er mærket som bivirkninger for bupropion (Stevens-Johnsons syndrom (SJS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)), konkluderede PRAC, at det er nødvendigt at implementere en separat advarsel for SCAR'er i produktresuméet pkt. 4.4 for produkter indeholdende bupropion. Alle SCAR'er, der i øjeblikket er opført i pkt. 4.8 i produktresuméet, samt de SCAR'er, der er tilføjet som nye bivirkninger i den nuværende PSUSA, bør afspejles i advarslen, således at advarslen dækker alle SCAR'er, der er blevet rapporteret med bupropion. Som følge heraf bør SJS fjernes fra den aktuelle advarsel om overfølsomhed. Symptomer på SCAR'er og de foranstaltninger, som patienterne skal træffe, skal afspejles i en omfattende formulering (om sikkerhedsoplysninger og foranstaltninger, der skal træffes), som skal medtages i indlægssedlen, punkt 4. Dette for at sikre, at både sundhedspersonale og patienter er velinformerede og advaret om disse alvorlige hudreaktioner, der kan være livstruende for patienterne.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for bupropion er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende bupropion forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Den nuværende advarsel om overfølsomhed bør ændres ved at fjerne Stevens-Johnsons syndrom som følger (ny tekst **understreget og med fed skrift**; slettet tekst ~~gennemstreget~~):

Overfølsomhed

<Produktnavn> skal straks seponeres, hvis patienterne oplever overfølsomhedsreaktioner under behandlingen. Klinikere skal være opmærksomme på, at symptomerne kan udvikle sig eller vende tilbage efter seponering af <produktnavn> og bør sikre, at symptomatisk behandling administreres i et tilstrækkeligt tidsrum (mindst en uge). Symptomerne omfatter typisk hududslæt, kløe, nældefeber eller brystmerter, men mere alvorlige reaktioner kan omfatte angioødem, dyspnø/bronkospasme, anafylaktisk chock **og** erythema multiforme ~~eller Stevens-Johnsons syndrom~~. Artralgi, myalgi og feber er også blevet rapporteret i forbindelse med udslæt og andre symptomer, der tyder på forsinket overfølsomhed (se pkt. 4.8). Disse symptomer kan ligne serumsyge (se pkt. 4.8).* Hos de fleste patienter bedredes symptomerne efter ophør af bupropion og påbegyndelse af behandling med antihistamin eller kortikosteroider, og forsvandt over tid.

Allergiske reaktioner kan vare længe. Hvis din læge ordinerer noget for at afhjælpe allergiske symptomer, skal du sørge for at gennemføre behandlingen.*

*Tekst, der er fremhævet med gråt, varierer mellem produktresuméer for bupropionholdige produkter.

Følgende særskilte SCAR-advarsel bør tilføjes (ny tekst **understreget og med fed skrift**):

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med bupropionbehandling.

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer, og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal bupropion straks seponeres, og en alternativ behandling overvejes (hvis relevant). Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion såsom SJS, TEN, AGEP eller DRESS ved brug af bupropion, må behandlingen ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføjes under SOC: "Hud og subkutane væv" med en ukendt hyppighed (ny tekst **understreget og med fed skrift**):

toksisk epidermal nekrolyse

lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer

Indlægsseddel

- Punkt 2

Alvorlige hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret i forbindelse med [Produktnavn]. Stop med at bruge [Produktnavn] og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner, der er beskrevet i punkt 4.

- Punkt 4

Symptomer på SJS bør fjernes fra den nuværende ordlyd om allergiske reaktioner (slettet tekst overstreges):

Allergiske reaktioner

Nogle mennesker kan få allergiske reaktioner på <produktnavn>. Disse omfatter

- Rød hud eller udslæt (som brændenældeudslæt), ~~blærer eller~~ **og** kløende knoldet udslæt (nældefeber) på huden. ~~Nogle hududslæt kan kræve hospitalsbehandling, især hvis du også har ondt i munden eller ømme øjne.~~
- Usædvanlig hvæsende vejrtrækning eller åndedrætsbesvær
- Hævede øjenlåg, læber eller tunge
- Smerter i muskler eller led
- Kollaps eller blackout.

ELLER

I sjældne tilfælde (op til 1 ud af 1000) kan personer have potentielt alvorlige allergiske reaktioner på <produktnavn>. Tegn på allergiske reaktioner omfatter:

- hududslæt (herunder kløende, ujævnt udslæt). ~~Nogle hududslæt kan kræve hospitalsbehandling, især hvis du også har ondt i munden eller ømme øjne~~
- Usædvanlig hvæsende vejrtrækning eller åndedrætsbesvær
- Hævede øjenlåg, læber eller tunge
- Smerter i muskler eller led
- Kollaps eller blackout.

→ Hvis du har tegn på en allergisk reaktion, skal du straks kontakte en læge. Tag ikke flere tabletter.

Allergiske reaktioner kan vare længe. Hvis din læge ordinerer noget for at hjælpe med allergiske symptomer, skal du sørge for at afslutte kuren.*

*Tekst, der er fremhævet med gråt, er ikke inkluderet i alle produktresuméer for bupropionholdige produkter.

Der bør advares om SCAR'er som alvorlige bivirkninger som følger (ny tekst understreget og med fed skrift; slettet tekst overstreget):

Alvorlige hudreaktioner

Stop med at bruge bupropion og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et af følgende symptomer:

- <Frekvens i henhold til gældende produktresumé (enten sjælden eller meget sjælden)>*: Rødlige ikke-hævede, skydeskivelignende eller cirkulære pletter på overkroppen, ofte med centrale blærer, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan forudgås af feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom).
- Hyppighed ikke kendt: Store områder med blærer og omfattende hudafskalning forekommer i en alvorlig form af ovenfor beskrevet denne alvorlige hudreaktion (toksisk epidermal nekrolyse).
- Hyppighed ikke kendt: Udbredt udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom). Opståen af dette syndrom er normalt forsinket (2-6 uger efter behandlingsstart).
- Hyppighed ikke kendt: Et rødt, udbredt skællet udslæt med knopper under huden og blærer, ledsaget af feber. Symptomerne opstår normalt ved behandlingens start (akut generaliseret eksantematøs pustulose).

*Hyppigheden af forekomst af SJS varierer mellem produktresuméer for bupropionholdige produkter. Den aktuelt angivne hyppighed bør opretholdes i den opdaterede produktinformation.

Alle aktuelt inkluderede sikkerhedsoplysninger om AGEp skal fjernes fra punkt 4.

Desuden bør SJS som anden bivirkning (dvs. "Alvorlige hududslæt, der kan påvirke munden og andre dele af kroppen og kan være livstruende") fjernes fra punkt 4.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i september 2025
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	02.11.2025
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	01.01.2026