

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Bupropion wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko für toxische epidermale Nekrolyse (TEN) aus Berichten nach der Markteinführung, einschließlich zweier überzeugender, wahrscheinlicher Fälle aus der Literatur und einiger möglicher Fälle – und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die zugrunde liegende Pathophysiologie der TEN der des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) ähnelt, welches bereits als Nebenwirkung von Bupropion aufgeführt ist –, erachtet der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Bupropion und TEN zumindest als begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Bupropion-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) aus der Literatur und von Spontanberichten, einschließlich einer positiven De-Challenge in einem überzeugenden Fall aus der Literatur und eines plausiblen zugrunde liegenden Mechanismus, erachtet der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Bupropion und DRESS zumindest als begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Bupropion-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Unter Berücksichtigung der Daten zu TEN und DRESS, die im aktuellen PSUSA verfügbar wurden, sowie der bereits als Nebenwirkungen für Bupropion aufgeführten schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)) kam der PRAC zu dem Schluss, dass es notwendig ist, einen separaten Warnhinweis für schwere Hautreaktionen im Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Bupropion-haltigen Arzneimitteln aufzunehmen. Alle schweren Hautreaktionen, die derzeit in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt sind, sowie die schweren Hautreaktionen, die als neue Nebenwirkungen im aktuellen PSUSA hinzugefügt wurden, sollten im Warnhinweis enthalten sein, sodass der Warnhinweis alle schweren Hautreaktionen abdeckt, die mit Bupropion berichtet wurden. Folglich sollte SJS aus dem aktuellen Warnhinweis zu Überempfindlichkeit gestrichen werden. Symptome von schweren Hautreaktionen und Maßnahmen, die von Patienten ergriffen werden sollten, müssen in einer verständlichen Formulierung (die Sicherheitsinformationen und Maßnahmen abdeckt) in Abschnitt 4 der Packungsbeilage aufgenommen werden. Dies soll sicherstellen, dass sowohl medizinisches Fachpersonal als auch Patienten umfassend informiert und vor diesen schwerwiegenden, potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen gewarnt werden.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Bupropion der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Bupropion enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

*Im aktuellen Warnhinweis zu Überempfindlichkeit sollte das Stevens-Johnson-Syndrom wie folgt gestrichen werden (neuer Text ist **unterstrichen und fett**; gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):*

Überempfindlichkeit

[Arzneimittelname] muss unverzüglich abgesetzt werden, wenn bei Patienten während der Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt. Dem behandelnden Arzt sollte bewusst sein, dass die Symptome nach Absetzen von [Arzneimittelname] weiter fortschreiten oder rezidivieren können; eine symptomatische Behandlung sollte deshalb über einen ausreichenden Zeitraum (mindestens eine Woche) sichergestellt sein. Zu den typischen Symptomen zählen Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria oder Brustschmerzen, schwerwieendere Reaktionen können jedoch auch Angioödem, Dyspnoe/Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock, **und** Erythema multiforme ~~oder Stevens-Johnson-Syndrom~~ umfassen. Arthralgie, Myalgie und Fieber wurden ebenfalls in Verbindung mit Hautausschlag und anderen Symptomen beobachtet, die auf eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion hindeuten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome können der Serumkrankheit ähneln (siehe Abschnitt 4.8).^{*} Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Absetzen von Bupropion und dem Beginn einer Behandlung mit Antihistaminika oder Kortikosteroiden und verschwanden nach einiger Zeit ganz.

Allergische Reaktionen können sehr lange fortbestehen. Wenn Ihnen Ihr Arzt ein Arzneimittel gegen allergische Symptome verschreibt, müssen Sie unbedingt die vorgesehene Einnahmedauer einhalten.^{*}

^{*}Der grau hinterlegte Text unterscheidet sich zwischen den Fachinformationen von Bupropion-haltigen Arzneimitteln.

*Ein separater Warnhinweis für schwere Hautreaktionen sollte wie folgt hinzugefügt werden (neuer Text ist **unterstrichen und fett**):*

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen, wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Bupropion berichtet.

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Bupropion sofort abgesetzt und (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter der <Einnahme> <Anwendung> von Bupropion eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN, AGEP oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Bupropion bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder begonnen werden.

- Abschnitt 4.8

*Folgende Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit nicht bekannt aufgenommen werden (neuer Text ist **unterstrichen und fett**):*

toxische epidermale Nekrolyse

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen, wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), wurden im Zusammenhang mit [Arzneimittelname] berichtet. Brechen Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der Symptome dieser schweren Hautreaktionen bemerken, die in Abschnitt 4 beschrieben sind.

- Abschnitt 4

Symptome des SJS sind aus dem aktuellen Wortlaut zu allergischen Reaktionen zu streichen (gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Allergische Reaktionen

Bei einigen Behandelten treten nach der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] allergische Reaktionen auf. Dazu gehören:

- Hautrötung oder Ausschlag (wie Nesselsucht), ~~Bläschen oder~~ **und** juckende Erhebungen (Quaddeln) auf der Haut. ~~Einige Hautausschläge müssen im Krankenhaus behandelt werden, vor allem, wenn auch entzündete Stellen an Mund und Augen auftreten.~~
- ungewöhnliches Keuchen oder Atemnot
- Schwellung der Augenlider, Lippen oder Zunge
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Kreislaufkollaps oder kurzfristige Bewusstlosigkeit (Ohnmacht)

ODER

Selten können bei (bis zu 1 von 1 000) Behandelten schwerwiegende allergische Reaktionen nach der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] auftreten. Mögliche Anzeichen von allergischen Reaktionen sind:

- Hautausschläge (wie z. B. juckender, erhabener Hautausschlag). ~~Einige Hautausschläge müssen im Krankenhaus behandelt werden, vor allem, wenn auch entzündete Stellen an Mund und Augen auftreten.~~
- ungewöhnliches Keuchen oder Atemnot
- Schwellung der Augenlider, Lippen oder Zunge
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Kreislaufkollaps oder Bewusstlosigkeit.

→ Setzen Sie sich sofort mit einem Arzt in Verbindung, **wenn bei Ihnen Anzeichen einer allergischen Reaktion auftreten. Nehmen Sie keine weiteren Tabletten ein.**

Allergische Reaktionen können sehr lange fortbestehen. Wenn Ihnen Ihr Arzt ein Arzneimittel gegen allergische Symptome verschreibt, müssen Sie unbedingt die vorgesehene <Einnahmedauer> <Anwendungsdauer> einhalten.*

*Der grau hinterlegte Text ist nicht in allen Packungsbeilagen von Bupropion-haltigen Arzneimitteln enthalten.

Für schwere Hautreaktionen als schwerwiegende Nebenwirkung sollte folgender Warnhinweis aufgenommen werden
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Schwere Hautreaktionen

Brechen Sie die <Einnahme> <Anwendung> von Bupropion ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- <Häufigkeit gemäß aktueller Fachinformation (entweder selten oder sehr selten)>*: Rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, häufig mit Blasen in der Mitte, Ablösung der Haut, Geschwüren in Mund, Rachen, Nase, an den Genitalien und Augen. Vor diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome auftreten (Stevens-Johnson-Syndrom).
- Häufigkeit nicht bekannt: Große Bereiche mit Blasenbildung und ausgedehnte Ablösung der Haut treten bei einer schwerwiegenden Form der oben beschriebenen schweren Hautreaktion auf (toxische epidermale Nekrolyse).
- Häufigkeit nicht bekannt: Großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-syndrom). Der Beginn dieses Syndroms ist üblicherweise verzögert (2 – 6 Wochen nach Behandlungsbeginn).
- Häufigkeit nicht bekannt: Ein roter, schuppiger, großflächiger Hautausschlag mit Knoten unter der Haut und Blasen, begleitet von Fieber. Die Symptome treten üblicherweise zu Beginn der Behandlung auf (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

*Die Häufigkeit des Auftretens von SJS unterscheidet sich zwischen den Produktinformationen von Bupropion-haltigen Arzneimitteln. Die derzeit angegebene Häufigkeit sollte in der aktualisierten Produktinformation beibehalten werden.

Die derzeit enthaltenen Sicherheitsinformationen zu AGEF sollten aus dem Abschnitt 4 gestrichen werden.

Des Weiteren sollte auch das SJS als andere Nebenwirkung (d. h. "Schwere Hautausschläge, die den Mund und andere Körperteile betreffen und lebensbedrohlich sein können") aus dem Abschnitt 4 gestrichen werden.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	2. November 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	1. Januar 2026