

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την βουπροπιόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) από μετεγκριτικές αναφορές περιστατικών, που περιλαμβάνουν δύο ισχυρά, πιθανά περιστατικά από τη βιβλιογραφία καθώς και ορισμένα πιθανά περιστατικά-και δεδομένου ότι η υποκείμενη παθολογία της TEN είναι παρόμοια με εκείνη του Συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), το οποίο είναι ήδη μία καταγεγραμμένη ανεπιθύμητη ενέργεια για τη βουπροπιόνη, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ βουπροπιόνης και TEN αποτελεί τουλάχιστον μία εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν βουπροπιόνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης μίας θετικής παύσης πρόκλησης σε ένα ισχυρό περιστατικό βιβλιογραφίας, και ενός εύλογου υποκείμενου μηχανισμού, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ βουπροπιόνης και DRESS αποτελεί τουλάχιστον μία εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν βουπροπιόνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα για την TEN και την DRESS που έγιναν διαθέσιμα στην παρούσα PSUSA, καθώς και τις Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) που έχουν ήδη αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) για τη βουπροπιόνη (Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)), η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είναι αναγκαία η εφαρμογή ξεχωριστής προειδοποίησης για τις SCARs στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ των προϊόντων που περιέχουν βουπροπιόνη. Όλες οι SCARs που αναφέρονται ήδη στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ, καθώς και οι SCARs που προστέθηκαν ως νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στην παρούσα PSUSA, θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στην προειδοποίηση, ώστε η προειδοποίηση να καλύπτει όλες τις SCARs που έχουν αναφερθεί με τη βουπροπιόνη. Συνεπώς, το SJS πρέπει να αφαιρεθεί από την τρέχουσα προειδοποίηση για την υπερευαισθησία. Τα συμπτώματα των SCARs και τα μέτρα που πρέπει να λάβουν οι ασθενείς πρέπει να αποτυπωθούν σε μία περιεκτική διατύπωση (συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών ασφάλειας και μέτρων που πρέπει να ληφθούν) για να συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4 του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι τόσο οι επαγγελματίες υγείας όσο και οι ασθενείς είναι πλήρως ενημερωμένοι και προειδοποιημένοι για αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την βουπροπιόνη η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βουπροπιόνη, παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των Πληροφοριών του Προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

• Παράγραφος 4.4

Η τρέχουσα προειδοποίηση σχετικά με την υπερευαισθησία θα πρέπει να τροποποιηθεί με την αφαίρεση του συνδρόμου Stevens-Johnson ως εξής (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

Υπερευαισθησία

Σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της αγωγής το <όνομα προϊόντος> πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Οι γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι ότι τα συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν ή να επανεμφανισθούν μετά τη διακοπή του <όνομα προϊόντος> και πρέπει να διασφαλίσουν ότι η συμπτωματική θεραπεία χορηγείται για αρκετό χρονικό διάστημα (τουλάχιστον για μία εβδομάδα). Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση ή θωρακικό άλγος, αλλά πιο σοβαρές αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, δύσπνοια/βρογχόσπασμο, αναφυλακτική καταπληξία (shock), και πολύμορφο ερύθημα ή ~~σύνδρομο Stevens-Johnson~~. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις αρθραλγίας, μυαλγίας και πυρετού σε συνδυασμό με εξάνθημα και άλλα συμπτώματα ενδεικτικά επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να μοιάζουν με αντιδράσεις τύπου ορονοσίας (βλ. παράγραφο 4.8).^{*} Στους περισσότερους ασθενείς, τα συμπτώματα βελτιώνονται με τη διακοπή της βουπροπιόνης και τη χορήγηση αντιισταμινικών ή κορτικοστεροειδών και υποχωρούν με την πάροδο με του χρόνου.

Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορούν να διαρκέσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει κάτι για να βοηθήσει με τα συμπτώματα αλλεργίας, βεβαιωθείτε ότι θα ολοκληρώσετε τη θεραπεία.^{*}

^{*}Το κείμενο που επισημαίνεται με γκρι χρώμα διαφέρει μεταξύ των ΠΧΠ των προϊόντων που περιέχουν βουπροπιόνη.

Η ακόλουθη ξεχωριστή προειδοποίηση για τις SCAR θα πρέπει να προστεθεί (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή):

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φυλκταίνωση (AGEP) και η αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή να είναι θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με βουπροπιόνη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η βουπροπιόνη πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικής θεραπείας (όπου κρίνεται κατάλληλο). Εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή αντίδραση, όπως SJS, TEN, AGEP ή DRESS κατά τη χρήση της βουπροπιόνης, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου ποτέ σε αυτόν τον ασθενή.

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν υπό την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος (SOC) Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με συχνότητα «μη γνωστή» (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή):

τοξική επιδερμική νεκρόλυση

αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), η αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), και η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταινώση (AGEP) έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με το [όνομα προϊόντος]. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το [όνομα προϊόντος] και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

- Παράγραφος 4

Τα συμπτώματα του SJS πρέπει να αφαιρεθούν από τη διατύπωση που αφορά τις αλλεργικές αντιδράσεις (διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη):

Αλλεργικές αντιδράσεις

Ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις στο <όνομα προϊόντος>. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Κόκκινο δέρμα ή εξάνθημα (σαν κνίδωση), ~~φουσάδες ή~~ **και** εξογκώματα με φαγούρα (κνίδωση) στο δέρμα. ~~Ορισμένα δερματικά εξανθήματα μπορεί να απαιτούν αντιμετώπιση στο νοσοκομείο, ιδιαίτερα εάν εμφανίσετε επίσης ερεθισμό στο στόμα ή τα μάτια.~~
- Ασυνήθιστη δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή
- Πρησμένα βλέφαρα, χείλη ή γλώσσα
- Πόνοι στους μυς ή τις αρθρώσεις
- Λιποθυμία ή σκοτοδίνη

Ή

Σπάνια (έως 1 στα 1000) άτομα μπορεί πιθανώς να εμφανίσουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις στο <όνομα προϊόντος>. Τα σημεία των αλλεργικών αντιδράσεων περιλαμβάνουν:

- Δερματικό εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου κνησμού, εξανθήματος με εξόγκωμα). ~~Ορισμένα δερματικά εξανθήματα μπορεί να απαιτούν αντιμετώπιση στο νοσοκομείο, ιδιαίτερα εάν εμφανίσετε επίσης ερεθισμό στο στόμα ή τα μάτια.~~
- Ασυνήθιστη δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή
- Πρησμένα βλέφαρα, χείλη ή γλώσσα
- Πόνοι στους μυς ή τις αρθρώσεις
- Λιποθυμία ή σκοτοδίνη

→ Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία αλλεργικής αντίδρασης επικοινωνήστε με το γιατρό σας

αμέσως. **Μην πάρετε άλλα δισκία.**

Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορούν να διαρκέσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει κάτι για να βοηθήσει με τα συμπτώματα αλλεργίας, να βεβαιωθείτε ότι θα ολοκληρώσετε τη θεραπεία.*

*Το κείμενο που επισημαίνεται με γκρι χρώμα δεν περιλαμβάνεται σε όλες τις ΠΧΠ προϊόντων που περιέχουν βουπροπιόνη.

Οι SCARs ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προειδοποιούνται ως εξής (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονα γράμματα, διαγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Διακόψτε τη χρήση της βουπροπιόνης και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- **<Συχνότητα όπως αναφέρεται στην τρέχουσα ΠΧΠ (είτε σπάνια είτε πολύ σπάνια)>*: Κοκκινωπές, επίπεδες, στοχοειδείς ή κυκλικές κηλίδες στον κορμό, συχνά με φουσκάλες στο κέντρο, αποφιλίδωση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να εκδηλώνονται μετά από πυρετό και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens–Johnson).**
- **Συχνότητα μη γνωστή: Εκτεταμένες περιοχές με φουσκάλες και έντονη απολέπιση του δέρματος εμφανίζονται σε σοβαρή μορφή της ανωτέρω περιγραφόμενης σοβαρής δερματικής αντίδρασης (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).**
- **Συχνότητα μη γνωστή: Διάχυτο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο). Η έναρξη αυτού του συνδρόμου είναι συνήθως καθυστερημένη (2–6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας).**
- **Συχνότητα μη γνωστή: Ένα κόκκινο, φολιδωτό διάχυτο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το δέρμα και φουσκάλες που συνοδεύεται από πυρετό. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται στην αρχή της θεραπείας (οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταινώση).**

*Η συχνότητα εμφάνισης του SJS διαφέρει μεταξύ των ΠΧΠ των προϊόντων που περιέχουν βουπροπιόνη. Η επί του παρόντος εγγεγραμμένη συχνότητα πρέπει να διατηρηθεί στις ενημερωμένες Πληροφορίες Προϊόντος.

Οποιαδήποτε ήδη περιλαμβανόμενη πληροφορία ασφάλειας σχετικά με την AGEP θα πρέπει να αφαιρεθεί από την ενότητα 4.

Το SJS ως άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια (δηλ. «Σοβαρά εξανθήματα που μπορεί να επηρεάσουν το στόμα και άλλα μέρη του σώματος και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή») θα πρέπει επίσης να αφαιρεθεί από την ενότητα 4.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Έγκριση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh {Σεπτέμβριος 2025}
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	2 Νοεμβρίου 2025
Εφαρμογή της θέσης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	1 Ιανουαρίου 2026