

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet bupropiooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades olemasolevaid andmeid toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) riski kohta turuletulekujärgselt teatatud juhtude põhjal, sealhulgas kahte veenvalt tõendatud tõenäolist juhtu kirjandusest ja mõningaid võimalikke juhte, ning võttes arvesse, et TEN-i patofüsioloogia on samasugune nagu Stevensi-Johnsoni sündroomil (SJS), mis on bupropiooni ravimiteabes juba loetletud kõrvaltoime, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et põhjuslik seos bupropiooni ja TEN-i vahel on vähemalt põhjendatud võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et bupropiooni sisaldavate preparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Silmas pidades olemasolevaid andmeid eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS) riski kohta kirjanduse ja spontaansete teatiste põhjal, sealhulgas kõrvaltoime taandumist ravi lõpetamise järgselt ühel veenvalt tõendatud kirjanduses avaldatud juhul ja usutavat tekkemehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et põhjuslik seos bupropiooni ja DRESS-i vahel on vähemalt põhjendatud võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et bupropiooni sisaldavate preparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Võttes arvesse TEN-i ja DRESS-i kohta saadud andmeid, mis ilmneseid kõnealuse perioodilise ohutusaruande hindamise käigus, ja raskeid nahareaktsioone (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR-id), mis on bupropiooni ravimiteabes juba loetletud kõrvaltoimed (Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)), jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et bupropiooni sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 on vaja sisse viia eraldi hoiatus SCAR-ide kohta. Hoiatuses peavad kajastuma kõik ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 praegu loetletud SCAR-id ning samuti kõnealuse perioodilise ohutusaruande hindamise käigus uute kõrvaltoimetena lisatud SCAR-id, et hoiatus hõlmaks kõiki bupropiooni puhul teatatud raskeid nahareaktsioone. Seega tuleb SJS eemaldada praegusest ülitundlikkuse kohta käivast hoiatusest. Pakendi infolehe lõigus 4 peavad olema põhjalikult (ohutusteave ja rakendatavad meetmed) kajastatud SCAR-ide sümptomid ja patsientide poolt rakendatavad meetmed. Selle eesmärk on tagada, et nii tervishoiutöötajaid kui ka patsiente on nendest tõsistest nahareaktsioonidest, mis võivad olla patsientidele eluohtlikud, igakülselt teavitatud ja hoiatatud.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Bupropiooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et bupropiooni sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Koordineerimisrühm soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiloo saanud ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Olemasolevat ülitundlikkuse kohta käivat hoiatust tuleb muuta, eemaldades Stevensi-Johnsoni sündroomi järgmiselt (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

Ülitundlikkus

<Ravimi nimetus> tuleb kohe ära jätta juhul, kui patsiendil tekivad ravi ajal ülitundlikkusreaktsioonid. Arstid peavad olema teadlikud sellest, et sümptomid võivad süveneda või taastekkida pärast <ravimi nimetus> ärajätmist ning patsiendile tuleb tagada piisava kestusega (vähemalt 1 nädal) sümptomaatiline ravi. Tüüpilised sümptomid on nahalööve, sügelus, nõgestõbi või valu rinnus, tõsisematest reaktsioonidest võivad tekkida angioödeem, hingeldus/bronhospasm, anafülaktiline šokk ja multiformne erüteem või Stevensi-Johnsoni sündroom. Samuti on esinenud artralgiat, müalgiaid ja palavikku, millega on kaasnenud lööve ja muud hilist tüüpi ülitundlikkusele viitavad sümptomid (vt lõik 4.8). Need sümptomid võivad sarnaneda seerumtõvega (vt lõik 4.8).^{*} Enamikel patsientidel paranesid sümptomid pärast bupropiooniga ravi lõpetamist ning ravi alustamist antihistamiinikumi või glükokortikosteroididega ja taandusid aja jooksul.

Allergilised reaktsioonid võivad kesta kaua aega. Kui arst määrab ravi allergianähtude leevendamiseks, viige ravikuur kindlasti lõpuni.^{*}

^{*} Halliga esile tõstetud tekst erineb bupropiooni sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtete vahel.

Lisada tuleb järgmine eraldi hoiatus raskete nahareaktsioonide kohta (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas):

Rasked nahareaktsioonid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Bupropiooni manustamisega seoses on teatatud rasketest nahareaktsioonidest Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), ägedast generaliseerunud eksantematoossest pustuloosist (AGEP) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga.

Patsiente tuleb teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente nende suhtes hoolikalt jälgida. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi bupropiooniga otsekohe lõpetada ja kaaluda muud ravi (vastavalt vajadusele). Kui patsiendil on bupropiooni kasutamise ajal tekkinud raske reaktsioon, nagu SJS, TEN, AGEP või DRESS, ei tohi sellel patsiendil ravi mitte mingil ajahetkel uuesti alustada.

- Lõik 4.8

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ alla esinemissagedusega „teadmata“ (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas):

toksiiline epidermaalne nekrolüüs

eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Tõsised nahareaktsioonid

[Ravimi nimetus] seoses on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS) ning ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (AGEP). Kui te märkate ükskõik milliseid nende tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomeid, mida on kirjeldatud lõigus 4, lõpetage [Ravimi nimetus] kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi.

- Lõik 4

SJS-i sümptomid tuleb eemaldada praegusest sõnastusest allergiliste reaktsioonide kohta (kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

Allergilised reaktsioonid

Mõnedel inimestel võivad tekkida allergilised reaktsioonid <ravimi nimetus> suhtes. Nendeks on:

- naha punetus või lööve (nagu nõgeslööve), villid või **ja** sügelevad kublade (nõgestõbi); ~~Mõned nahalööbed võivad vajada haiglaravi, eriti kui teil esineb ka suu ja silmade valulikkus;~~
- ebataoline vilisev hingamine või hingamisraskus;
- silmalaugete, huulte või keele turse;
- lihase- või liigesevalu;
- kollaps või minestamine.

VÕI

Harva (kuni 1 inimesel 1000-st) võivad tekkida potentsiaalselt tõsised allergilised reaktsioonid <ravimi nimetus> suhtes. Allergiliste reaktsioonide nähud on:

- nahalööve (sealhulgas sügelev kupladega lööve); ~~Mõned nahalööbed võivad vajada haiglaravi, eriti kui teil esineb ka suu ja silmade valulikkus;~~
- ebataoline vilisev hingamine või hingamisraskus;
- silmalaugete, huulte või keele turse;
- lihase- või liigesevalu;
- kollaps või minestamine.

→ Kui teil tekivad allergilise reaktsiooni mis tahes nähud, võtke otsekohe ühendust arstiga. Ärge rohkem tablette võtke.

Allergilised reaktsioonid võivad kesta kaua aega. Kui arst määrab teile ravi allergianähtude leevendamiseks, võtke ravikuur kindlasti lõpuni.*

* Halliga esile tõstetud tekst ei sisaldu bupropiooni sisaldavate ravimpreparaatide kõigis ravimi omaduste kokkuvõtetes.

SCAR-ide kui tõsiste kõrvaltoimete suhtes tuleb hoiatada järgmiselt (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

Tõsised nahareaktsioonid

Lõpetage bupropiooni kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui märkate ükskõik milliseid järgnevalt loetletud sümptomeid:

- <Esinemissagedus vastavalt kehtivale ravimi omaduste kokkuvõttele (kas harv või väga harv)>*: punakad tasapinnalised märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha mahakoorumine, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahareaktsioonidele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom).
- Esinemissagedus teadmata: ülalkirjeldatud tõsise nahareaktsiooni raske vormina tekivad suured villidega kaetud piirkonnad ja ulatuslik naha mahakoorumine (toksiline epidermaalne nekrolüüs).
- Esinemissagedus teadmata: laialdane lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom või ravimi ülitundlikkussündroom). See sündroom avaldub tavaliselt hiljem (2...6 nädalat pärast ravi alustamist).
- Esinemissagedus teadmata: punetav ketendav laialdane lööve nahaaluste muhkude ja villidega, millega kaasneb palavik. Sümptomid tekivad tavaliselt ravi alustamise ajal (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos).

* SJS-i esinemissagedus erineb bupropiooni sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtete vahel. Ajakohastatud ravimiteabesse peab jääma praegu loetletud esinemissagedus.

Igasugune praegu sisalduv ohutusteave AGEP-i kohta tuleb lõigust 4 eemaldada.

Ka SJS kui muu kõrvaltoime (st „Rasked nahalööbed, mis võivad esineda suus või teistes kehapiirkondades ning olla eluohtlikud“) tuleb lõigust 4 eemaldada.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma koosolek septembris 2025
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	2. november 2025
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloo hoidja esitab muudatuse taotluse):	1. jaanuar 2026