

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt bupropionia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN) riskiä koskevat tiedot markkinoilletulon jälkeisistä tapauskertomuksista, kuten kaksi kirjallisuudessa kuvattua vahvanäyttöistä, todennäköistä tapaus ja muutama mahdollinen tapaus, sekä sen, että TEN:n patofysiologia on samanlainen kuin Stevens–Johnsonin oireyhtymällä (SJS), joka jo mainitaan bupropionin haittavaikutuksena, PRAC katsoo, että bupropionin ja TEN:n välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC:n johtopäätös oli, että bupropionia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Ottaen huomioon saatavilla olevat DRESS-reaktion (lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio) riskiä koskevat tiedot kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista, kuten yksi vahvanäyttöinen kirjallisuudessa kuvattu tapaus, jossa haitta korjautui valmisteen käytön lopetuksen myötä, sekä todennäköisen vaikutusmekanismin PRAC katsoo, että bupropionin ja DRESS-reaktion välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC:n johtopäätös oli, että bupropionia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Ottaen huomioon TEN:ää ja DRESS-reaktiota koskevat tiedot, jotka tulivat saataville nykyisen PSUSA-arvioinnin yhteydessä, sekä bupropionin valmistetiedoissa jo haittavaikutuksina mainitut vaikeat ihoreaktiot (Stevens–Johnsonin oireyhtymä [SJS], akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi [AGEP]), PRAC:n johtopäätös oli, että bupropionia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 on lisättävä erillinen vaikeita ihoreaktioita (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) koskeva varoitus. Varoituksen on käsitettävä kaikki nykyisen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 mainitut vaikeat ihoreaktiot sekä nykyisen PSUSA-arvioinnin yhteydessä haittavaikutuksiksi lisättävät vaikeat ihoreaktiot niin, että varoitus koskee kaikkia bupropionin käytön yhteydessä ilmoitettuja vaikeita ihoreaktioita. Niinpä SJS on poistettava nykyisestä yliherkkyyttä koskevasta varoituksesta. Pakkausselosteen kohtaan 4 on lisättävä kattava kuvaus vaikeiden ihoreaktioiden oireista ja siitä, miten potilaan on toimittava (turvallisuustiedot ja tarvittavat toimenpiteet). Näin varmistetaan, että sekä terveydenhuollon ammattilaiset että potilaat saavat tiedon ja heitä varoitetaan näistä vakavista ihoreaktioista, jotka saattavat olla henkeä uhkaavia.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Bupropionia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että bupropionia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Nykyistä yliherkkyyttä koskevaa varoitusta on muutettava poistamalla maininta Stevens–Johnsonin oireyhtymästä seuraavasti (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu):

Yliherkkyys

<Kauppanimi>-valmisteen käyttö tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee yliherkkyysreaktio hoidon aikana. Hoitavien lääkäreiden tulisi tiedostaa, että oireet voivat kehittyä edelleen tai ne voivat ilmaantua uudestaan <Kauppanimi>-hoidon lopettamisen jälkeen. On varmistuttava, että oireenmukaista hoitoa jatketaan riittävän pitkään (vähintään viikon ajan). Yleisiä oireita ovat ihottuma, kutina, urtikaria tai rintakipu, mutta vakavampia reaktioita voivat olla angioödeema, hengenahdistus/bronkospasmi, anafylaktinen shokki, ja erythema multiforme tai Stevens–Johnson-syndrooma. Artralgiaa, myalgiaa ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden myöhästyneeseen yliherkkyyteen viittaavien oireiden yhteydessä (ks. kohta 4.8). Nämä oireet saattavat muistuttaa seerumisairautta (ks. kohta 4.8).* Useimmilla potilailla oireet helpottuivat ja menivät ohi vähitellen, kun bupropioni lopetettiin ja aloitettiin antihistamiini- tai kortikosteroidihoito.

Allergiset reaktiot voivat kestää pitkään. Jos lääkäri määrää jotakin lääkettä allergisten oireiden hoitoon, ota koko kuuri loppuun.*

*Harmaalla korostetussa tekstissä on eroja bupropionia sisältävien valmisteiden valmistetietojen välillä.

Valmistetietoihin on lisättävä seuraava erillinen vaikeita ihoreaktioita koskeva varoitus (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu):

Vaikeat ihoreaktiot (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Bupropionihoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) ja DRESS-reaktiota (lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota). Nämä reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan.

Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta. Jos reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, bupropionihoito on lopetettava välittömästi ja on harkittava muuta hoitovaihtoehtoa (tilanteen mukaan). Jos potilaalle on kehittynyt bupropionin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi tai DRESS-reaktio, potilas ei saa aloittaa bupropionihoitoa uudelleen enää koskaan.

- Kohta 4.8

”Iho ja ihonalainen kudokset” -elinjärjestelmäluokkaan on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu):

toksinen epidermaalinen nekrolyysi

DRESS-reaktio

Pakkausseloste

- Kohta 2

Vakavat ihoreaktiot

[Kauppanimi]-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysyä, DRESS-reaktiota (lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Lopeta [Kauppanimi]-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos huomaat minkä tahansa kohdassa 4 kuvatuista näihin vakaviin ihoreaktioihin liittyvistä oireista.

- Kohta 4

SJS-oireet on poistettava nykyisestä allergisia reaktioita käsittelevästä kohdasta (poistettu teksti on ylliviivattu):

Allergiset reaktiot

Jotkut voivat saada [Kauppanimi]-valmisteesta allergisia reaktioita, kuten:

- ihon punoitus tai nokkosrokon kaltainen ihottuma, ~~rakkulat tai~~ **ja** kutiavat paukammat iholla (nokkosihottuma). ~~Jotkut ihottumat voivat vaatia sairaalahoitoa, varsinkin, jos niihin liittyy kipua suussa tai silmissä.~~
- poikkeuksellinen hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet
- silmäluomien, huulien tai kielen turpoaminen
- lihas- tai nivelkivut
- pyörtyminen tai hetkellinen tajunnan menetys.

TAI

<Kauppanimi> voi joskus harvoin (korkeintaan yhdelle tuhannesta) aiheuttaa vakaviakin allergisia reaktioita. Allergisen reaktion oireita ovat:

- ihottuma (myös kutiava paukamainen ihottuma). ~~Jotkut ihottumat voivat vaatia sairaalahoitoa, varsinkin, jos niihin liittyy kipua suussa tai silmissä.~~
- poikkeuksellinen hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet
- silmäluomien, huulien tai kielen turpoaminen
- lihas- tai nivelkivut
- pyörtyminen tai hetkellinen tajunnan menetys.

→ Jos sinulla on allergisen reaktion oireita, ota heti yhteys lääkäriin. Älä jatka tablettien ottamista.

Allergiset reaktiot voivat kestää pitkään. Jos lääkäri määrää jotakin lääkettä allergisten oireiden hoitoon, ota koko kuuri loppuun.*

*Harmaalla korostettu teksti ei ole mukana kaikkien bupropionia sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa.

Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvista vaikeista ihoreaktioista on varoitettava seuraavasti (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Vakavat ihoreaktiot

Lopeta bupropionin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos huomaat minkä tahansa seuraavista oireista:

- **<Yleisyys nykyisen valmisteyhteenvedon mukaan (joko harvinainen tai hyvin harvinainen)>*: Vartalolle kehittyvät punoittavat, rengasmaiset tai pyöreät läiskät, jotka eivät ole koholla ja joiden keskellä on usein rakkula, ihon kuoriutuminen, suun, nielun, nenän, sukuelinten ja silmien alueella esiintyvät haavaumat. Ennen tätä vakavaa ihoreaktiota voi esiintyä kuumetta ja flunssankaltaisia oireita (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).**
- **Yleisyys tuntematon: Edellä kuvatun vakavan ihoreaktion vaikeassa muodossa esiintyy laajoilla ihoalueilla rakkulamuodostusta ja ihon kuoriutumista (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).**
- **Yleisyys tuntematon: Laaja-alainen ihottuma, kuume ja imusolmukkeiden suurentuminen (DRESS-reaktio tai lääkeaine yliherkkyysoireyhtymä). Tämä reaktio alkaa yleensä viiveellä (2–6 viikon kuluttua hoidon aloituksesta).**
- **Yleisyys tuntematon: Laaja-alainen punoittava ja hilseilevä ihottuma, johon liittyy ihonalaisia paukamia ja rakkuloita sekä kuume. Oireet ilmaantuvat yleensä hoidon alussa (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).**

*SJS:n esiintyvyys vaihtelee bupropionia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedoissa. Päivityksen yhteydessä valmistetiedoissa säilytetään nykyinen esiintyvyys.

Kohdasta 4 on poistettava mahdolliset nykyiset AGEP:tä koskevat turvallisuustiedot.

Lisäksi kohdan 4 muista haittavaikutuksista on poistettava SJS (”vakava ihottuma suussa tai muissa kehon osissa, joka voi olla hengenvaarallinen”).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuu 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	02.11.2025
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	01.01.2026