

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant bupropion, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur le risque de nécrolyse épidermique toxique (NET) provenant des déclarations spontanées incluant deux cas robustes, avec une relation probable et certains cas possibles issus de la littérature et considérant que la physiopathologie sous-jacente de la NET est similaire à celle du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) qui est déjà un effet indésirable répertorié pour le bupropion, le PRAC considère qu'une relation causale entre le bupropion et la NET est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du bupropion devaient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur le risque de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) provenant de la littérature et des rapports spontanés, incluant un « dé challenge » positif dans un cas issu de la littérature, et un mécanisme sous-jacent plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre le bupropion et le DRESS est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du bupropion devaient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données sur la NET et les DRESS disponibles dans le PSUSA actuel, et des effets indésirables cutanés sévères (Severe Cutaneous Adverse Reactions ou SCAR) déjà répertoriés pour le bupropion (syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)), le PRAC a conclu qu'il était nécessaire d'ajouter une mise en garde distincte pour les SCARs dans la rubrique 4.4 du RCP des produits contenant du bupropion. Tous les SCARs présents dans la rubrique 4.8 du RCP ainsi que les SCARs ajoutés en tant que nouveaux effets indésirables dans le PSUSA actuel doivent être mentionnés dans les mises en garde afin que la mise en garde couvre tous les SCARs qui ont été signalés avec le bupropion. Par conséquent, le SSJ devrait être retiré de la mise en garde actuelle sur l'hypersensibilité. Les symptômes des SCARs et les mesures à prendre par les patients doivent être reflétés dans un libellé compréhensible (abordant les informations de sécurité et les actions à prendre) à inclure dans la rubrique 4 de la notice. Ceci afin de garantir que les professionnels de santé et les patients soient bien informés et avertis concernant ces réactions cutanées graves qui peuvent mettre la vie des patients en danger.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au bupropion, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du bupropion demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~) :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

*La mise en garde actuelle sur l'hypersensibilité devrait être modifiée en supprimant le syndrome de Stevens-Johnson comme suit (nouveau texte **souligné et en gras** ; texte supprimé ~~barré~~) :*

Hypersensibilité

<Nom du médicament> doit être arrêté immédiatement si les patients présentent des réactions d'hypersensibilité pendant le traitement. Les cliniciens doivent être conscients que les symptômes peuvent progresser ou réapparaître après l'arrêt de <Nom du médicament> et doivent s'assurer que le traitement symptomatique est administré pendant une durée adéquate (au moins une semaine). Les symptômes comprennent généralement une éruption cutanée, un prurit, de l'urticaire ou des douleurs thoraciques, mais les réactions plus graves peuvent inclure un œdème de Quincke, une dyspnée/bronchospasme, un choc anaphylactique **et** un érythème polymorphe ~~ou le syndrome de Stevens-Johnson~~. Des arthralgies, des myalgies et de la fièvre ont également été rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée (voir rubrique 4.8). Ces symptômes peuvent ressembler à une maladie sérique (voir rubrique 4.8). * Chez la plupart des patients, les symptômes se sont améliorés après l'arrêt du bupropion et le début du traitement par antihistaminiques ou corticostéroïdes, et ont disparu avec le temps.

Les réactions allergiques peuvent durer longtemps. Si votre médecin vous prescrit un traitement pour aider à soulager les symptômes allergiques, assurez-vous de suivre le traitement jusqu'à la fin. *

*Le texte surligné en gris diffère entre les RCPs des produits contenant du bupropion.

*La mise en garde distincte suivante concernant les SCARs doit être ajoutée (nouveau texte **souligné et en gras**) :*

Réactions indésirables cutanées sévères (SCARs)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été rapportées en association avec le traitement par bupropion.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement pour détecter toutes réaction cutanée. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le bupropion doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle que SSJ, NET, PEAG ou DRESS avec l'utilisation du bupropion, le traitement ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

- Rubrique 4.8

*Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe organe « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec une fréquence indéterminée (nouveau texte **souligné et en gras**) :*

nécrolyse épidermique toxique

syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

Notice

- Rubrique 2

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalées en association avec [Nom du médicament]. Arrêtez d'utiliser [Nom du médicament] et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrits dans la rubrique 4.

- Rubrique 4

Les symptômes de SSJ doivent être supprimés du libellé actuel concernant les réactions allergiques (texte supprimé barré) :

Réactions allergiques

Certaines personnes peuvent avoir des réactions allergiques à <Nom du médicament>. Il s'agit notamment de

- Rougeurs ou éruption cutanées (semblables à un urticaire), ~~et écloques ou des boutons prurigineux (urticaire) sur la peau. Certaines éruptions cutanées peuvent nécessiter un traitement hospitalier, surtout si vous avez également mal à la bouche ou aux yeux.~~
- Respiration sifflante inhabituelle ou difficulté à respirer
- Gonflement des paupières, des lèvres ou de la langue
- Douleurs musculaires ou articulaires
- Évanouissement ou perte de connaissance.

OU

Rarement (jusqu'à 1 personne sur 1000) les personnes peuvent avoir des réactions allergiques potentiellement graves à <Nom du médicament>. Les signes de réactions allergiques comprennent :

- une éruption cutanée (y compris démangeaisons, éruption cutanée bosselée. ~~Certaines éruptions cutanées peuvent nécessiter un traitement hospitalier, surtout si vous avez également mal à la bouche ou aux yeux~~
- Respiration sifflante inhabituelle ou difficulté à respirer
- Gonflement des paupières, des lèvres ou de la langue
- Douleurs musculaires ou articulaires
- Évanouissement ou perte de connaissance.

→ Si vous présentez des signes de réaction allergique, contactez immédiatement un médecin. Ne prenez plus de comprimés.

Les réactions allergiques peuvent durer longtemps. Si votre médecin vous prescrit un traitement pour aider à soulager les symptômes allergiques, assurez-vous de suivre le traitement jusqu'à la fin. *

*Le texte surligné en gris n'est pas inclus dans tous les RCPs des produits contenant du bupropion.

Les SCARs en tant qu'effets indésirables graves doivent faire l'objet d'une mise en garde comme suit (nouveau texte souligné et en gras; texte supprimé ~~barré~~) :

Réactions cutanées graves

Arrêtez d'utiliser le bupropion et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- <Fréquence selon le RCP actuel (*rare ou très rare*)>*: plaques rouges non surélevées, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, souvent accompagnées de cloques centrales, de desquamation cutanée, d'ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens-Johnson).
- Fréquence indéterminée : Des grandes zones de cloques et une desquamation cutanée étendue apparaissent dans une forme sévère de la ~~ette~~ réaction cutanée grave décrite ci-dessus (nécrolyse épidermique toxique).
- Fréquence indéterminée : Éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques enflés (syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). L'apparition de ce syndrome est généralement retardée (2 à 6 semaines après le début du traitement).
- Fréquence indéterminée : Éruption cutanée généralisée rouge et squameuse avec des bosses sous la peau et des cloques accompagnées de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement au début du traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

*La fréquence d'apparition du SSJ diffère entre les RCPs des produits contenant du bupropion. La fréquence actuellement indiquée doit être maintenue dans les informations mises à jour sur le produit.

Toute information sur l'innocuité de la PEAG actuellement incluse devrait être retirée de la rubrique 4.

De plus, le SSJ en tant qu'autre effet secondaire (c'est-à-dire « éruptions cutanées graves pouvant affecter la bouche et d'autres parties du corps et pouvant mettre la vie en danger ») doit être retiré de la rubrique 4.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	2 novembre 2025
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	1 janvier 2026