

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za bupropion, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o riziku od toksične epidermalne nekrolize (TEN) dostupne iz prijava slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući dva snažna, vjerojatna slučaja iz literature i nekoliko mogućih slučajeva, kao i s obzirom na to da je pozadinska patofiziologija TEN-a slična onoj Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), koji se već nalazi na popisu nuspojava bupropiona, PRAC smatra da je uzročna povezanost između primjene bupropiona i TEN-a barem razumna mogućnost. Zaključak je PRAC-a da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže bupropion.

S obzirom na podatke o riziku od reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući jedan snažan slučaj iz literature u kojemu je zabilježen pozitivan *de-challenge*, kao i s obzirom na vjerojatan pozadinski mehanizam, PRAC smatra da je uzročna povezanost između primjene bupropiona i DRESS-a barem razumna mogućnost. Zaključak je PRAC-a da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže bupropion.

S obzirom na podatke o TEN-u i DRESS-u koji su postali dostupni u trenutnom PSUSA postupku te teške kožne nuspojave koje su već navedene kao nuspojave bupropiona (Stevens-Johnsonov sindrom [SJS], akutna generalizirana egzantematozna pustuloza [AGEP]), zaključak je PRAC-a da je potrebno uvesti zasebno upozorenje o teškim kožnim nuspojavama (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže bupropion. To upozorenje treba sadržavati sve teške kožne nuspojave koje su trenutno navedene u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka, kao i nove nuspojave dodane u okviru trenutnog PSUSA postupka, kako bi se njime obuhvatile sve teške kožne nuspojave prijavljene kod primjene bupropiona. Stoga SJS treba ukloniti iz trenutnog upozorenja o preosjetljivosti. Simptomi teških kožnih nuspojava i mjere koje bolesnici trebaju poduzeti moraju biti sveobuhvatno opisani (navodeći sigurnosne informacije i potrebne mjere) u tekstu koji će biti uključen u dio 4. upute o lijeku. Tako će se osigurati da i zdravstveni radnici i bolesnici budu dobro upoznati i upozoreni na te ozbiljne kožne reakcije koje mogu biti opasne po život bolesnika.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za bupropion, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) bupropion nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Trenutno upozorenje o preosjetljivosti treba izmijeniti tako da se ukloni Stevens-Johnsonov sindrom, kako je prikazano u nastavku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~preertan~~):

Preosjetljivost

Liječenje lijekom <naziv lijeka> mora se odmah prekinuti ako bolesnik razvije reakcije preosjetljivosti tijekom liječenja. Liječnici moraju znati da se simptomi mogu pojačati ili ponovno pojaviti nakon ukidanja lijeka <naziv lijeka> i moraju osigurati dovoljno dugo simptomatsko liječenje (najmanje tjedan dana). Tipični simptomi uključuju kožni osip, pruritus, urtikariju ili bol u prsištu, ali teže reakcije mogu uključiti angioedem, dispneju/bronhospazam, anafilaktički šok, ~~i~~ erythema multiforme ili Stevens-Johnsonov sindrom. Također su zabilježeni artralgiya, mialgija i vrućica povezani s osipom i drugim simptomima koji ukazuju na kasnu preosjetljivost (vidjeti dio 4.8). Ti simptomi mogu sličiti serumskoj bolesti (vidjeti dio 4.8).* U većine bolesnika simptomi se poboljšavaju nakon prekida liječenja bupropionom i započinjanja liječenja antihistaminicima ili kortikosteroidima te se vremenom povlače.

Alergijske reakcije mogu potrajati dulje vrijeme. Ako Vam liječnik propiše lijek za ublažavanje alergijskih simptoma, propisanu terapiju treba dovršiti.*

*Osjenčani tekst razlikuje se među sažecima opisa svojstava lijeka različitih lijekova koji sadrže bupropion.

Potrebno je dodati sljedeće zasebno upozorenje o teškim kožnim nuspojavama (novi tekst je podcrtan i podebljan):

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili čak smrtonosne, prijavljene su vezano s liječenjem bupropionom.

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pažljivo pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu bupropiona i razmotriti zamjensko liječenje (kako je prikladno). Ako se u bolesnika razvije ozbiljna reakcija povezana s primjenom bupropiona, primjerice SJS, TEN, AGEP ili DRESS, tom se bolesniku ni u kom trenutku ne smije ponovno uvesti liječenje.

- Dio 4.8

Pod kategoriju „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ treba dodati sljedeće nuspojave uz učestalost „nepoznato“ (novi tekst je podcrtan i podebljan):

toksična epidermalna nekroliza

reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Ozbiljne kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljene su vezano s primjenom lijeka <naziv lijeka>. Ako primijetite bilo koji od simptoma tih ozbiljnih kožnih reakcija opisanih u dijelu 4, prestanite uzimati <naziv lijeka> i odmah potražite liječničku pomoć.

- Dio 4.

Simptome SJS-a treba ukloniti iz trenutnog teksta koji se odnosi na alergijske reakcije (izbrisani tekst je precrtan):

Alergijske reakcije

Neki ljudi mogu razviti alergijske reakcije na <naziv lijeka>. One obuhvaćaju:

- Crvenilo ili osip kože (poput koprivnjače), ~~mjehuriće ili i~~ kvržice na koži koje svrbe. ~~Neke oblike osipa možda će biti potrebno liječiti u bolnici, osobito ako se uz njih javljaju i bolna usta ili oči~~
- Neuobičajeno piskanje ili poteškoće s disanjem
- Otečene kapke, usne ili jezik
- Bolove u mišićima ili zglobovima
- Kolaps ili nesvjesticu.

ILI

U rijetkim slučajevima (do 1 na 1000 osoba) mogu se javiti potencijalno ozbiljne alergijske reakcije na <naziv lijeka>. Znakovi alergijskih reakcija uključuju:

- Osip kože (uključujući izdignut osip koji svrbi). ~~Neke oblike osipa možda će biti potrebno liječiti u bolnici, osobito ako se uz njih javljaju i bolna usta ili oči~~
- Neuobičajeno piskanje ili poteškoće s disanjem
- Otečene kapke, usne ili jezik
- Bolove u mišićima ili zglobovima
- Kolaps ili nesvjesticu.

→ Ako imate bilo koji znak alergijske reakcije, odmah se javite Vašem liječniku. Nemojte nikako više uzimati tablete.

Alergijske reakcije mogu trajati dulje vrijeme. Ako Vam je liječnik propisao neki lijek za ublažavanje alergijskih simptoma, važno je da dovršite liječenje.*

*Osjenčani tekst nije uključen u uputu o lijeku za sve lijekove koji sadrže bupropion.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje o teškim kožnim nuspojavama kao ozbiljnoj nuspojavi (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~):

Ozbiljne kožne reakcije

Prestanite uzimati bupropion i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite neki od sljedećih simptoma:

- **<Učestalost u skladu s trenutno odobrenim sažetkom opisa svojstava lijeka (rijetko ili vrlo rijetko)>*: Crvenkaste, neizdignute mrlje na trupu u obliku mete ili kruga, često s mjehurićima u sredini, praćene ljuštenjem kože, vrijedovima u ustima, grlu, nosu te na spolnim organima i očima. Ovom ozbiljnom kožnom osipu mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom).**
- **Nepoznata učestalost: Težak oblik prethodno opisane ozbiljne kožne reakcije, kod kojega mjehuri i opsežno ljuštenje kože zahvaćaju velike površine (toksična epidermalna nekroliza).**
- **Nepoznata učestalost: Proširen osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek). Ovaj se sindrom obično javlja s odgodom (2 - 6 tjedana nakon početka liječenja).**
- **Nepoznata učestalost: Proširen crveni, ljuskavi osip s potkožnim kvržicama i mjehurićima praćen vrućicom. Simptomi se obično javljaju na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza).**

*Učestalost SJS-a razlikuje se među sažecima opisa svojstava lijeka različitih lijekova koji sadrže bupropion. U ažuriranim informacijama o lijeku treba zadržati postojeću učestalost.

Sve trenutno dostupne sigurnosne informacije koje se odnose na AGEP treba izbrisati iz dijela 4.

Također treba izbrisati SJS s popisa ostalih nuspojava (tj. „Teški osipi kože koji mogu zahvatiti usta i druge dijelove tijela i mogu biti opasni po život bolesnika“) u dijelu 4.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2025.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	2. studenoga 2025.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	1. siječnja 2026.