

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a bupropionra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Áttekintve a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) kockázatára vonatkozó, a forgalomba hozatal utáni esetjelentésekből rendelkezésre álló adatokat – köztük a szakirodalomból származó két súlyos, valószínűsíthető esetet, valamint néhány lehetséges esetet is – továbbá figyelembe véve, hogy a TEN mögöttes patofiziológiája hasonló a bupropion mellékhatásai között már feltüntetett Stevens–Johnson-szindrómához (SJS), a PRAC úgy véli, hogy a bupropion és a TEN közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bupropiont tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Áttekintve az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióra (DRESS) vonatkozó, szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve egy szakirodalomból származó, súlyos esetet is, ahol pozitív de-challenge állt fenn, valamint figyelembe véve a lehetséges hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy a bupropion és a DRESS közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bupropiont tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Figyelembe véve a TEN-re és a DRESS-re vonatkozó, a jelenlegi PSUSA-ból származó adatokat, valamint a bupropion kísérőirataiban már szereplő bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat (Severe cutaneous adverse reactions [SCARs]) (Stevens–Johnson-szindróma [SJS], akut generalizált exanthemás pustulosis [AGEP]), a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bupropiont tartalmazó készítmények alkalmazási előírásának 4.4 pontjában a bőrt érintő súlyos mellékhatásokra vonatkozó külön figyelmeztetést kell feltüntetni. A figyelmeztetésnek tartalmaznia kell az alkalmazási előírás 4.8 pontjában már feltüntetett, valamint a jelenlegi PSUSA-ban új mellékhatásként hozzáadott bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat, hogy a figyelmeztetés a bupropionnal kapcsolatban jelentett valamennyi, bőrt érintő, súlyos mellékhatásra kiterjedjen. Ezért az SJS-t törölni kell a túlérzékenységre vonatkozó jelenlegi figyelmeztetésből. A bőrt érintő súlyos mellékhatások tüneteit és a betegek által teendő intézkedéseket (a biztonsági információk és a szükséges teendők ismertetésével) minden részletre kiterjedő megfogalmazásban kell a beteg tájékoztató 4. pontjába beilleszteni. Ezzel biztosítható az egészségügyi szakemberek, valamint a betegek megfelelő tájékoztatása és figyelmeztetése ezekre a bőrt érintő súlyos mellékhatásokra, amelyek akár életveszélyesek is lehetnek.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A bupropionra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a bupropion hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A túlérzékenységre vonatkozó jelenlegi figyelmeztetést a Stevens–Johnson-szindróma törlésével a következők szerint kell módosítani (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve; a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Túlérzékenység

A <terméknév> alkalmazását azonnal le kell állítani, ha a kezelés alatt túlérzékenységi reakciók lépnek fel. Az orvosnak figyelembe kell vennie, hogy az ilyen tünetek megmaradhatnak vagy visszatérhetnek a <terméknév>-kezelés abbahagyása után is, ezért megfelelő ideig (legalább egy hétig) alkalmazott tüneti kezelés válhat szükségessé. A tipikus tünetek közé tartozik a bőrkiütés, viszketés, urticaria vagy mellkasi fájdalom, de súlyosabb tünetek is előfordulhatnak, mint angioedema, dyspnoe/bronchospasmus, anaphylaxiás sokk, és erythema multiforme vagy Stevens–Johnson-szindróma. Arthralgia, myalgia és láz ugyancsak előfordult a bőrkiütéssel és a késői túlérzékenységre utaló egyéb tünetekkel együtt (lásd 4.8 pont). Ezek a tünetek hasonlíthatnak a szérumbetegséghez (lásd 4.8 pont).* A legtöbb beteg tünetei javultak és idővel elmúltak a bupropion-kezelés felfüggesztésével, illetve kiegészítő antihisztamin- vagy kortikoszteroid-kezelés mellett.

Az allergiás reakciók hosszabb ideig fennállhatnak. Ha kezelőorvosa rendel valamit az allergiás tünetek csillapítására, ügyeljen arra, hogy ezt a kezelést a végéig folytassa.*

*A szürkével kiemelt szövegek eltérnek a bupropion tartalmazó készítmények alkalmazási előírásaiban.

A következő külön figyelmeztetést kell hozzáadni a bőrt érintő, súlyos mellékhatásokra vonatkozóan (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve):

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

A bupropion-kezeléssel összefüggésben bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról számoltak be, köztük Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN), akut generalizált exanthemás pustulosisról (AGEP), valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS), amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek is lehetnek.

A betegeket tájékoztatni kell ezek lehetséges jeleiről és tüneteiről, és szorosan figyelemmel kell kísérni a bőrreakciók kialakulását. Ha ezekre a reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, a bupropion-kezelést azonnal le kell állítani, és (szükség szerint) másik megfelelő kezelést kell fontolóra venni. Amennyiben egy betegnél a bupropion alkalmazása során súlyos reakció, például SJS, TEN, AGEP vagy DRESS jelentkezik, akkor ez a beteg soha többé nem kezelhető bupropionnal.

- 4.8 pont

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” kategóriához, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve):

toxicus epidermalis necrolysis

eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció

Betegtájékoztató

- 2. pont

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

A <terméknév>-kezeléssel összefüggésben bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), akut generalizált exantémás pusztulózist (AGEP), valamint olyan gyógyszerreakciót jelentettek, amely bizonyos fehérvérsejtek (eozinofilek) számának emelkedésével és testi tünetekkel jár (DRESS-szindróma). Azonnal hagyja abba a [terméknév] szedését, és forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt bőrt érintő, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos tünetek bármelyikét tapasztalja.

- 4. pont

Az SJS tüneteit törölni kell az allergiás reakciókra vonatkozó jelenlegi szövegrészből (a törölt szöveg áthúzva):

Allergiás reakciók

Néhány betegnél a <terméknév> allergiás reakciókat válthat ki. Ezek közé tartoznak a következők:

- Bőrvörösség vagy kiütések (csalánkiütés), ~~hólyagok vagy és~~ viszkető göbök a bőrön. ~~Bizonyos bőrkiütések kórházi kezelést igényelnek, különösen, ha a száj vagy szem gyulladásával járnak.~~
- Szokatlan zihálás, nehézlégzés
- A szemhéj, az ajkak vagy a nyelv duzzanata
- Ízületi és izomfájdalom
- Ájulás, eszméletvesztés.

VAGY

Ritkán (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet) a <terméknév> esetleg súlyos allergiás reakciókat válthat ki. Az allergiás reakciók tünetei közé tartoznak az alábbiak:

- bőrkiütés (beleértve a viszkető, bőrből kiemelkedő kiütéseket is). ~~Bizonyos bőrkiütések kórházi kezelést igényelnek, különösen, ha a száj vagy szem gyulladásával járnak~~
- Szokatlan zihálás, nehézlégzés
- A szemhéj, az ajkak vagy a nyelv duzzanata
- Ízületi és izomfájdalom
- Ájulás, eszméletvesztés.

→ Amennyiben bármilyen allergiás reakció jelentkezik Önnél, azonnal forduljon kezelőorvosához. Ne vegyen be több tablettát.

Az allergiás reakciók hosszabb ideig fennállhatnak. Ha kezelőorvosa rendel valamit az allergiás tünetek csillapítására, ügyeljen arra, hogy ezt a kezelést a végéig folytassa.*

*A szürkével kiemelt szövegek nem minden bupropion-tartalmú készítmény alkalmazási előírásában szerepelnek.

A bőrt érintő, súlyos mellékhatásokra, a súlyos mellékhatásokra vonatkozó módon, a következők szerint kell felhívni a figyelmet (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve; a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

Hagyja abba a bupropion hatóanyagú gyógyszer szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- **<Gyakoriság az aktuális alkalmazási előírás szerint (ritka vagy nagyon ritka)>*: a törzsön megjelenő vöröses, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös, középen gyakran hólyagos foltok; bőrhámlás; fekélyképződés a szájbán, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemeken. Ezeknek a súlyos bőrkiütéseknek a megjelenését megelőzheti láz vagy influenzaszerű tünetek fellépése (Stevens–Johnson-szindróma).**
- **Nem ismert gyakoriság: A fent leírt bőrt érintő, súlyos mellékhatás súlyosabb formájában kiterjedt hólyagosodás és nagymértékű bőrhámlás fordul elő (toxikus epidermális nekrolízis).**
- **Nem ismert gyakoriság: kiterjedt bőrkiütés, hőemelkedés vagy láz és a nyirokcsomók duzzanata (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma). Ez a tünetegyüttes általában később jelentkezik (2–6 héttel a kezelés megkezdése után).**
- **Nem ismert gyakoriság: a bőr alatt dudorokkal és hólyagokkal járó vörös, pikkelyes, kiterjedt bőrkiütés, láz kíséretében. Ezek a tünetek általában a kezelés kezdetén jelentkeznek (akut generalizált exantémás pusztulózis).**

*Az SJS előfordulási gyakorisága eltér a bupropionot tartalmazó készítmények alkalmazási előírásaiban. A frissített kísérőiratokban továbbra is az addig szerepeltetett gyakoriságot kell feltüntetni.

A 4. pontból törölni kell az AGEP-re vonatkozó, jelenleg szereplő biztonsági információkat.

Ezenkívül törölni kell az egyéb mellékhatásként említett SJS-t („Súlyos bőrkiütések, melyek a száj körül vagy más testtájakon jelenhetnek meg, és életveszélyesek lehetnek”) is a 4. pontból.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2025. szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2025. november 2.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2026. január 1.