

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir búprópíón, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um áhættuna á húðþekjudrepslosi (TEN) sem fengust úr aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, þar á meðal tveimur tilvikum sem sterklega koma til greina og fengin eru úr birtum vísindagreinum og nokkrum tilvikum sem eru líkleg að teknu tilliti til þess að lífeðlismeinafræði húðþekjudrepslos er svipuð og fyrir Stevens-Johnson heilkenni sem er nú þegar skráð aukaverkun fyrir búprópíón, álitur PRAC að réttmætt sé að líta á að mögulegt orsakasamband sé milli búprópíóns og húðþekjudrepslos. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda búprópíón.

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um áhættuna á lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) sem fengust úr birtum vísindagreinum og aukaverkanatilkynningum, þar á meðal eitt sterkt tilfelli úr vísindagreinum þar sem einkennum gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt, og í ljósi þess að sennilegur verkunarháttur liggur fyrir, álitur PRAC að réttmætt sé að líta á að mögulegt orsakasamband sé milli búprópíóns og lyfjaviðbragða með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda búprópíón.

Með hliðsjón gagna um húðþekjudrepslos og lyfjaviðbragða með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum sem bárust með núverandi PSUSA, og því að alvarleg húðviðbrögð (SCARs) eru nú þegar skráð aukaverkun búprópíóns (Stevens-Johnson heilkenni (SJS), bráð útbreidd graftarútpot (AGEP)), komst PRAC að þeirri niðurstöðu að þörf sé á að bæta við sérstökum varnaðarorðum í kafla 4.4 í SmPC um alvarleg húðviðbrögð (SCARs) fyrir lyf sem innihalda búprópíón. Varnaðarorðin eiga að endurspeglar öll alvarleg húðviðbrögð sem nú eru talin upp í kafla 4.8 í SmPC sem og þau alvarlegu húðviðbrögð sem bætast við með núverandi PSUSA þannig að varnaðarorðin nái yfir öll alvarleg húðviðbrögð sem tilkynnt hefur verið um fyrir búprópíón. Þar af leiðandi skal eyða Stevens-Johnson heilkenni úr varnaðarorðum vegna ofnæmis. Í kafla 4 í fylgiseðli skal einkennum alvarlegra húðviðbragða og aðgerða sem sjúklingar skulu grípa til vegna þeirra koma fram í heildarkafli (þar sem fjallað er um öryggisupplýsingarnar og þær aðgerðir sem grípa á til). Það er til að tryggja að bæði heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar séu vel upplýstir um og fá viðvörun um þessi alvarlegu húðviðbrögðum sem geta verið lífshættuleg fyrir sjúklinga.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir búprópíón telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda búprópíón, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með að forsendum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Breyta skal núverandi varnaðarorðum um ofnæmi og fjarlægja Stevens-Johnson heilkenni á eftirfarandi hátt (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~):

Ofnæmi

Stöðva ber notkun á <heiti lyfs> strax ef ofnæmisviðbrögð koma fram hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur. Læknar eiga að vera meðvitaðir um að einkenni geti þróast áfram, eða komið fram aftur, eftir að notkun <heiti lyfs> er hætt. Þeir eiga að tryggja meðferð við einkennum hæfilega lengi (a.m.k. viku). Dæmigerð einkenni eru útbrot, kláði, ofsakláði eða verkur fyrir brjósti, en alvarlegri viðbrögð gætu verið ofnæmisbjúgur, mæði/berkjusamdráttur, ofnæmislost, og regnbogaroðasótt ~~eða Stevens-Johnson heilkenni~~. Liðverkir, vöðvaverkir og hiti hafa einnig komið fram í tengslum við útbrot og önnur einkenni sem benda til síðbúins ofnæmis (sjá kafla 4.8). Einkennin geta líkst sermissótt (sjá kafla 4.8).^{*} Einkennin hafa gengið til baka hjá flestum sjúklingum þegar búprópíónmeðferð hefur verið hætt og meðferð með andhistamínum eða barksterum hafin. Þau hafa svo horfið með tímanum.

Ofnæmisviðbrögð geta varað í langan tíma. Ef læknir ávísar einhverju gegn ofnæmisviðbrögðunum þarftu að gæta þess að ljúka meðferðinni.^{*}

^{*}Texti sem er yfirstrikaður með gráum lit er mismunandi milli SmPC fyrir lyf sem innihalda búprópíón.

Bæta á við eftirfarandi, aðskildum varnaðarorðum um alvarleg húðviðbrögð (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður):

Alvarleg húðviðbrögð (SCARs)

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), bráð útbreidd graftarútbrot (AGEP), og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), í tengslum við búprópíónmeðferð sem geta verið lífshættuleg eða banvæn.

Upplýsa skal sjúklinga um teikn eða einkenni og ráðleggja þeim að fylgjast náið með húðviðbrögðum. Komi teikn eða einkenni fram sem benda til þessara viðbragða, skal hætta notkun búprópíóns strax og íhuga aðra meðferð (eins og við á). Ef sjúklingur fær alvarleg viðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, bráð útbreidd graftarútbrot, eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum vegna notkunar búprópíóns má ekki undir neinum kringumstæðum hefja meðferð hjá þessum sjúklingi á ný.

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum í líffæraflokkinn Húð og undirhúð með tíðnina ekki þekkt (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður):

húðþekjudrepslos

lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum

Fylgiseðill

- Kafli 2

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækra einkenna, og bráð útbreidd graftarútbrot í tengslum við [heiti lyfs]. Ef vart verður við eitthvert þessara einkenna sem tengjast alvarlegu húðviðbrögðunum sem lýst er í kafla 4 skal hætta notkun [heiti lyfs] og leita strax eftir lækniþæðstöð.

- Kafli 4

Eyða á texta um einkenni Stevens-Johnson heilkennis úr núverandi texta um ofnæmisviðbrögð (texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~):

Ofnæmisviðbrögð

Hjá sumum geta komið fram ofnæmisviðbrögð við <heiti lyfs>. Á meðal einkenna eru:

- rauð húð eða útbrot (eins og eftir brenninetlur), ~~blöðrum eða~~ **og** upphleypt útbrot ásamt kláða í húðinni. Sumar tegundir útbrot getur þurft að meðhöndla á sjúkrahúsi, einkum ef þú hefur einnig eymsli í munni eða augum.
- óvenjuleg blásturshljóð eða öndurnarörðugleikar
- bólgin augnlok, varir eða tunga
- verkir í vöðvum eða liðum
- yfirlið eða meðvitundarleysi.

EÐA

Í mjög sjaldgæfum tilvikum (allt að 1 af hverjum 1.000) geta komið fram ofnæmisviðbrögð við <heiti lyfs>, hugsanlega alvarleg. Einkenni ofnæmisviðbragða eru:

- útbrot (þ.m.t. útbrot með kláða eða blöðrum). ~~Sum húðútbrot getur þurft að meðhöndla á sjúkrahúsi, einkum ef þú hefur einnig eymsli í munni eða augum~~
- óvenjuleg blísturshljóð eða öndurnarörðugleikar
- þroti í augnlokum, örum eða tungu
- verkir í vöðvum eða liðum
- yfirlið eða meðvitundarleysi.

→ Ef þú færð einhver einkenni um ofnæmisviðbrögð, hafðu strax samband við lækni. Ekki taka fleiri töflur.

Ofnæmisviðbrögð geta varað í langan tíma. Ef læknir ávísar einhverju gegn ofnæmisviðbrögðunum þarftu að gæta þess að ljúka meðferðinni.*

*Texti sem er yfirstrikaður með gráum lit er mismunandi milli SmPC fyrir lyf sem innihalda búprópíón.

Vara þarf við alvarlegum húðviðbrögðum samkvæmt eftirfarandi (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður; texti sem á að eyða út ~~gegnumstrikaður~~):

Alvarleg húðviðbrögð

Hættu að nota búprópíón og segði læknum strax frá ef vart verður við eitthvert af eftirfarandi einkennum:

- <Tíðni eins og fram kemur í núverandi SmPC (annað hvort mjög sjaldgæf eða koma örsjaldan fyrir)>*: Rauðleitir flatir flekkir sem líkjast skotskífum eða hringlaga blettir á bók, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sárum í munni, hálsi, nefi, á kynfærum eða í augum. Hækkaður líkamshiti og flensulík einkenni eru stundum undanfari þessara alvarlega húðútbrot (Stevens-Johnsons heilkenni).
- Tíðni ekki þekkt: Blöðrumyndun og útbreidd skinnflögnun á stærri svæðum koma fram fyrir svæsnari gerð þessara alvarlegu húðviðbragða (húðþekjudrepslos) sem lýst er hér fyrir ofan.
- Tíðni ekki þekkt: Útbreidd útbrot, hár líkamshiti og stækkaðir eitlar (heilkenni lyfjaviðbragða með fjölgun rauðkyrninga og altækra einkenna eða lyfjaofnæmisheilkenni). Heilkennið er venjulega síðbúið (2-6 vikum eftir upphaf meðferðar).
- Tíðni ekki þekkt: Rauð, hreistruð útbreidd útbrot með hnúðum undir húðinni og blöðrur ásamt sóthita. Þessi einkenni koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (bráð útbreidd graftarútbrot).

*Tíðniflokkun fyrir Stevens-Johnson heilkenni er mismunandi milli SmPC fyrir lyf sem innihalda búprópíón. Halda á núverandi tíðniflokkun óbreyttri í uppfærðum lyfjaupplýsingum.

Séu til staðar öryggisupplýsingar í kafla 4 um bráð útbreidd graftarútbrot skal eyða þeim út.

Einnig á að eyða út Stevens-Johnson heilkenni sem aðrar aukaverkanir (þ.e. „Verulegar húðútbrot sem geta haft áhrif á munninn og aðra líkamshluta og geta verið lífshættuleg) úr kafla 4.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september 2025
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	2. nóvember 2025
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	1. janúar 2026