

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto bupropiono periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie toksinės epidermio nekrolizės (*TEN*) riziką, kurie buvo gauti remiantis pranešimais apie atvejus po vaistinio preparato pateikimo į rinką, įskaitant du labai tikėtinus atvejus, aprašytus literatūroje, ir keletą galimų atvejų, bei atsižvelgiant į tai, kad *TEN* patologinė fiziologija yra panaši į Stivenso ir Džonsono sindromo (angl. *Stevens-Johnson Syndrome, SJS*), kuris jau yra įrašytas tarp nepageidaujamų reakcijų į bupropioną, *PRAC* nuomone, yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp bupropiono ir *TEN* galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bupropiono, informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į literatūros ir spontaninių pranešimų duomenis apie reakcijos į vaistinį preparatą, kuri pasireiškia kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), riziką, įskaitant reakcijos išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą vienu literatūroje aprašytu atveju ir tikėtiną tokios reakcijos atsiradimo mechanizmą, *PRAC* nuomone, yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp bupropiono ir *DRESS* galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bupropiono, informacinius dokumentus.

Įvertinęs duomenis apie *TEN* ir *DRESS*, kurie yra įtraukti į dabartinį *PASP*, ir į sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (*SNOR*), kurios jau buvo nurodytos kaip NRV bupropiono informaciniuose dokumentuose (Stivenso ir Džonsono sindromą [angl. *Stevens-Johnson Syndrome, SJS*], ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalized exanthematous pustulosis, AGEPS*)), *PRAC* padarė išvadą, kad į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bupropiono, PCS 4.4 skyrių būtina įrašyti atskirą įspėjimą apie *SNOR*. Visos *SNOR*, kurios šiuo metu yra išvardytos PCS 4.8 skyriuje, o taip pat *SNOR*, kurios yra įtrauktos į dabartinį *PASP* kaip naujos NRV, turi būti nurodytos įspėjime taip, kad įspėjimas apimtų visas *SNOR*, apie kurias buvo pranešta pacientams vartojant bupropioną. Todėl *SJS* turi būti pašalintas iš esamo įspėjimo apie padidėjusį jautrumą. *SNOR* simptomai ir veiksmas, kurių turėtų imtis pacientai, turi būti išsamiai aprašyti (nurodant saugumo informaciją ir veiksmus, kurių reikia imtis) ir įtraukti į pakuotės lapelio 4 skyrių. Tuo siekiama užtikrinti, kad tiek sveikatos priežiūros specialistai, tiek pacientai būtų gerai informuoti ir įspėti apie šias pavojingas odos reakcijas, kurios gali kelti pavojų pacientų gyvybei.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl bupropiono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra bupropiono, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

• 4.4 skyrius

*Dabartinis įspėjimas apie padidėjusį jautrumą turi būti pakeistas, išbraukiant Stivenso ir Džonsono sindromą taip, kaip nurodyta toliau (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**; ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~).*

Padidėjęs jautrumas

Jei vartojant <vaistinio preparato pavadinimas>, pacientui atsiranda padidėjusio jautrumo reakcija, vaistinio preparato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Gydytojas turi žinoti, kad nutraukus gydymą <vaistinio preparato pavadinimas>, simptomai gali toliau stiprėti arba kartotis, todėl simptominių gydymą reikia tęsti ilgai (ne trumpiau kaip vieną savaitę). Būdingi simptomai yra odos išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė ar krūtinės skausmas, bet gali atsirasti ir sunkesnių reakcijų, įskaitant angioneurozinę edemą, dusulį arba bronchų spazmą, anafilaksinį šoką; **ir** daugiaformę eritemą (raudonę) arba Stivenso ir Džonsono (Stevens-Johnson) sindromą. Kartu su išbėrimu ir kitais simptomais gali pasireikšti artralgija, mialgija ir karščiavimas – tai rodo uždelstą padidėjusį jautrumą (žr. 4.8 skyrių). Šie simptomai gali būti panašūs į seruminę ligą (žr. 4.8 skyrių).* Nutraukus bupropiono vartojimą ir pradėjus gydyti antihistamininiais vaistiniais preparatais ar kortikosteroidais, daugumai pacientų simptomai silpnėja ir ilgainiui visiškai išnyksta.

Alerginės reakcijos gali trukti ilgą laiką. Jeigu gydytojas skiria vaistinių preparatų, padedančių sumažinti alergijos simptomus, būtina suvartoti visą kursą.*

* Pilka spalva pažymėtas tekstas skirtingų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bupropiono, PCS gali būti skirtingas.

*Turi būti įrašytas šis atskiras įspėjimas apie SNOR (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**)*

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Buvo pranešta apie su gydymu bupropionu susijusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), tokias kaip: Stivenso ir Džonsono sindromas (angl. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN), ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (angl. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) ir reakcija į vaistinių preparatų, pasireiškianti kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), kurios gali kelti pavojų gyvybei ar būti mirtinos.

Pacientams reikia paaiškinti apie odos reakcijų požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsiranda tokių reakcijų. Jeigu atsiranda tokias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti bupropiono vartojimą ir apsvarstyti kitas gydymo galimybes (jeigu reikia). Jeigu pacientui vartojant bupropioną pasireiškia pavojinga reakcija, pavyzdžiui, SJS, TEN, AGEP ar DRESS, šiam pacientui gydymo atnaujinti daugiau jokiais aplinkybėmis negalima.

• 4.8 skyrius

*Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įrašyta organų sistemų klasėje „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, nurodant, kad jos dažnis yra nežinomas (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**).*

toksinė epidermio nekrolizė
reakcija į vaistinių preparatų, pasireiškianti kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Pavojingos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie su [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimu susijusias pavojingas odos reakcijas, tokias kaip: Stivenso ir Džonsono sindromas (angl. *Stevens-Johnson syndrome, SJS*), toksinė epidermio nekrolizė (TEN), reakcija į vaistą, pasireiškianti kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), ir ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP*). Jeigu pastebėjote bet kurį iš 4 skyriuje aprašytų simptomų, kurie yra susiję su šiomis pavojingomis odos reakcijomis, nedelsdami nutraukite [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos.

- 4 skyrius

SJS simptomai turi būti pašalinti iš esamos alerginių reakcijų formuluotės (ištrintas tekstas perbrauktas).

Alerginės reakcijos

Kai kuriems žmonėms <vaistinio preparato pavadinimas> gali sukelti alerginių reakcijų. Jos gali būti tokios:

- odos paraudimas ir išbėrimas (panašus į įsidilginimą), ~~pūslelės ar~~ **ir** niežtinčios gumbuotos odos patinimas (dilgėlinė). ~~Kai kurios odos išbėrimus gali tekti gydyti ligoninėje, ypač jei pažeidžiama burna ar akys;~~
- neįprastas švokštimas ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- akių vokų, lūpų ir liežuvio patinimas;
- raumenų ar sąnarių skausmas;
- kolapsas (ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas) ar sąmonės aptemimas.

ARBA

Retais atvejais (rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų) gali pasireikšti pavojinga galinti būti alerginė reakcija į <vaistinio preparato pavadinimas>. Alerginės reakcijos požymiai gali būti:

- odos išbėrimas (įskaitant niežtinčią, gumbuotąją išbėrimą). ~~Kai kurios odos išbėrimus gali tekti gydyti ligoninėje, ypač jei pažeidžiama burna ar akys;~~
- neįprastas švokštimas ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- akių vokų, lūpų ir liežuvio patinimas;
- raumenų ar sąnarių skausmas;
- kolapsas (ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas) ar sąmonės aptemimas.

➔ **Jei atsirado kokių nors alerginės reakcijos požymių, iš karto kreipkitės į gydytoją. Tablečių daugiau negerkite.**

Alerginės reakcijos gali trukti ilgą laiką. Jeigu gydytojas Jums skyrė vartoti kokių nors vaistų, padedančių sumažinti alergijos simptomus, būtinai turite suvartoti visą jų kursą.*

* Pilka spalva pažymėtas tekstas gali būti įtrauktas ne į visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bupropiono, PCS.

Apie SNOR, kaip pavojingą nepageidaujamą reakciją, turi būti įrašytas toliau pateiktas įspėjimas (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas; ištrintas tekstas ~~perbrauktas~~).

Pavojingos odos reakcijos

Jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau išvardytų simptomų, nutraukite bupropiono vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

- <Dažnis pagal dabartinę PCS (arba retas, arba labai retas)>*. Rausvos, neiškilios, į taikini panašios arba apvalios dėmės ant liemens, dažnai su pūslelėmis centre, odos lupimasis, opos burnoje, ryklėje (gerklėje), nosyje, ant lytinių organų ir akių. Prieš atsirandant tokiems pavojingiems odos išbėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas).
- Dažnis nežinomas. Dideli odos bėrimo pūslelėmis ar besilupančios odos plotai, kurie pasireiškia kaip sunki pirmiau parašytos pavojingos odos reakcijos forma (toksinė epidermio nekrolizė).
- Dažnis nežinomas. Plačiai išplitęs bėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (DRESS sindromas arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas). Šis sindromas paprastai pasireiškia ne iš karto (praėjus 2–6 savaitėms nuo gydymo pradžios).
- Dažnis nežinomas. Raudonas, žvynuotas, plačiai išplitęs bėrimas su gumbeliais po oda ir pūslėmis, pasireiškiantis kartu su karščiavimu. Simptomai paprastai pasireiškia gydymo pradžioje (ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė).

* Skirtingų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bupropiono, PCS yra nurodytas skirtingas SJS pasireiškimo dažnis. Šiuo metu nurodytas dažnis atnaujintuose vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose turi išlikti.

Visą šiuo metu įrašyta saugumo informacija apie AGEF iš 4 skyriaus turi būti ištrinta.

Taip pat iš 4 skyriaus turi būti ištrintas SJS kaip kitas šalutinis poveikis (t. y. „Sunkūs odos bėrimai, kurie gali apimti burną ir kitas kūno dalis bei kelti pavojų gyvybei”).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2025 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2025 m. lapkričio 02 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2026 m. sausio 01 d.