

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par bupropiona periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN) risku no pēcreģistrācijas gadījumu ziņojumiem, tai skaitā par diviem ticamiem literatūrā minētiem gadījumiem ar pārliecinošiem pierādījumiem un dažiem iespējamiem gadījumiem, kā arī to, ka TEN patofizioloģija ir līdzīga Stīvensa-Džonsona sindromam (SDŽS), kas jau ir minēts kā bupropiona nevēlamā blakusparādība, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp bupropionu un TEN ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza bupropionu saturošu zāļu informācija.

Ņemot vērā pieejamos datus par zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms- DRESS*) risku no literatūras un spontānajiem ziņojumiem, tai skaitā datus par pozitīvu rezultātu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas vienā literatūrā aprakstītā gadījumā ar pārliecinošiem pierādījumiem un ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp bupropionu un *DRESS* ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka bupropionu saturošu zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Ņemot vērā datus par TEN un *DRESS*, kas kļuva pieejami pašreizējā vienotās vērtēšanas procedūrā (*Periodic Safety Update Reports Single Assessment- PSUSA*), un par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*severe cutaneous adverse reactions- SCAR*), kas jau ir norādītas kā bupropiona blakusparādības (Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (*AGEP*)), *PRAC* secināja, ka zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā bupropionu saturošām zālēm ir jāiekļauj atsevišķs brīdinājums par *SCAR*. Visas ZA 4.8. apakšpunktā pašlaik minētās *SCAR*, kā arī *SCAR*, kas pašreizējā *PSUSA* pievienotas kā jaunas blakusparādības, jāatspoguļo brīdinājumā tā, lai brīdinājums ietvertu visas *SCAR*, par kurām ziņots saistībā ar bupropionu. Līdz ar to no pašlaik iekļautā brīdinājuma par paaugstinātu jutību ir jāizdzēš SDŽS. *SCAR* simptomi un informācija par to, kā pacientiem jārīkojas, ir jāatspoguļo visaptverošā formulējumā (ietverot informāciju par drošumu un veicamajiem pasākumiem) lietošanas instrukcijas 4. punktā. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu, ka gan veselības aprūpes speciālisti, gan pacienti ir labi informēti un brīdināti par šīm nopietnajām ādas reakcijām, kas pacientiem var būt dzīvībai bīstamas.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par bupropionu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kas satur bupropionu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Pašreizējais brīdinājums par paaugstinātu jutību jāgroza, dzēšot informāciju par Stīvensa-Džonsona sindromu (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā; dzēstais teksts pārsvītrots):

Paaugstināta jutība

<Zāļu nosaukums> lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam terapijas laikā rodas paaugstinātas jutības reakcijas. Ārstam jāņem vērā, ka simptomi var progresēt vai atkārtoties arī pēc <zāļu nosaukums> lietošanas pārtraukšanas, un jānodrošina simptomātiska terapija pietiekami ilgu laiku (vismaz vienu nedēļu). Simptomi parasti ir izsitumi uz ādas, nieze, nātrene vai sāpes krūtīs, bet smagākas reakcijas var būt angioedēma, aizdusa/ bronhospazmas, anafilaktiskais šoks un erythema multiforme vai Stīvensa-Džonsona sindroms. Saistībā ar izsitumiem un citiem simptomiem, kuri norāda uz vēlīnām paaugstinātas jutības reakcijām, ir ziņots arī par artralģiju, mialģiju un drudzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi var būt līdzīgi seruma slimībai (skatīt 4.8. apakšpunktu).^{*} Lielākajai daļai pacientu pēc bupropiona lietošanas pārtraukšanas un antihistamīnu vai kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas simptomi samazinājas un ar laiku izzuda.

Alerģiskas reakcijas var būt ilgstošas. Ja ārsts Jums nozīmē kādu līdzekli alerģijas simptomu mazināšanai, raugieties, lai tiktu pabeigts viss kurss.^{*}

^{*}Teksts ar pelēku izeļumu bupropionu saturošo zāļu aprakstos ir atšķirīgs.

Jāpievieno šāds atsevišķs brīdinājums par SCAR (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā):

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar bupropiona terapiju ir ziņots par smagām ādas blakusparādībām (severe cutaneous adverse reactions- SCAR), piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms- DRESS), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas.

Pacienti jāinformē par ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un jāveic stingra kontrole attiecībā uz ādas reakcijām. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, bupropiona lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija (atbilstoši nepieciešamībai). Ja pacientam, lietojot bupropionu, ir radusies nopietna reakcija, piemēram, SDŽS, TEN, AGEP vai DRESS, ārstēšanu šim pacientam nekad vairs nedrīkst atsākt.

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijas grupā "Ādas un zemādas audu bojājumi" ar biežumu "nav zināms" jānorāda šādas nevēlamās blakusparādības (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā):

toksiska epidermas nekrolīze;

zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts.

Nopietnas ādas reakcijas

Saistībā ar [zāļu nosaukums] lietošanu ziņots par nopietnām ādas reakcijām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS*), kā arī akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP). Ja pamanāt kādus no simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām 4. punktā aprakstītajām ādas reakcijām, nekavējoties pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

- 4. punkts.

No pašlaik iekļautā teksta par alerģiskām reakcijām ir jāizdzēš SDŽS simptomi (dzēstais teksts ir pārsvītrots):

Alerģiskas reakcijas

Dažiem cilvēkiem var būt alerģiskas reakcijas pret <zāļu nosaukums>. Tās ir:

- sarkana āda vai izsitumi (nātres dzelumiem līdzīgi izsitumi), ~~pūši vai un~~ niezoši sacietējumi (nātrene) uz ādas; ~~Daži ādas izsitumi var būt jāārstē slimnīcā, īpaši tad, ja Jums ir arī čūlinas mutē vai acīs.~~
- neparasta sēkšana vai apgrūtināta elpošana;
- plakstiņu, lūpu vai mēles pietūkums;
- sāpes muskuļos vai locītavās;
- kolapss vai samaņas zudums.

VAI

Reti (ne vairāk kā 1 no 1000) cilvēkiem var būt potenciāli nopietnas alerģiskas reakcijas pret <zāļu nosaukums>. Alerģisku reakciju pazīmes ir:

- izsitumi uz ādas (tai skaitā niezoši, piepacelti izsitumi); ~~Daži ādas izsitumi var būt jāārstē slimnīcā, īpaši tad, ja Jums ir arī čūlinas mutē vai acīs~~
- neparasta sēkšana vai apgrūtināta elpošana;
- plakstiņu, lūpu vai mēles pietūkums;
- sāpes muskuļos vai locītavās;
- kolapss vai samaņas zudums.

→ Ja Jums ir kādas alerģiskas reakcijas pazīmes, uzreiz sazinieties ar ārstu. Nelietojiet vairāk tablešu.

Alerģiskas reakcijas var būt ilgstošas. Ja ārsts Jums nozīmē kādu līdzekli alerģijas simptomu mazināšanai, ir jāpabeidz viss norādītais ārstēšanas kurss.*

*Teksts ar pelēku izcēlumu nav iekļauts visos bupropionu saturošo zāļu aprakstos.

Jāiekļauj šāds brīdinājums par SCAR kā nopietnām nevēlamām blakusparādībām (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā; dzēstais teksts ir pārsvītrots):

Nopietnas ādas reakcijas

Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet bupropiona lietošanu un vērsieties pēc medicīniskas palīdzības:

- <Biežums, kā pašlaik norādīts ZA (reti vai ļoti reti)>*: sarkanīgi mērķim līdzīgi vai apali plankumi bez pacēluma uz rumpja, bieži ar pūšiem izsitumu centrālā daļā, ādas lobīšanās, čūlām mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem nopietnajiem ādas izsitumiem var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms).
- Biežums nav zināms: iepriekš aprakstītās šīs nopietnās ādas reakcijas smagas formas gadījumā ir lieli pūšļu veidošanās un plaši ādas lobīšanās laukumi (toksiska epidermas nekrolīze).
- Biežums nav zināms: plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms jeb zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms). Šis sindroms parasti sākas vēlīni (2-6 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas).
- Biežums nav zināms: sarkani, zvīņojoši, plaši izsitumi ar zemādas sacietējumiem un pūšiem vienlaicīgi ar drudzi. Simptomi parasti rodas, uzsākot ārstēšanu (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze).

*SDŽS biežums dažādu bupropionu saturošo zāļu aprakstos ir atšķirīgs. Atjauninātajā zāļu informācijā joprojām jānorāda pašlaik minētais biežums.

Pašlaik iekļautā drošuma informācija par AGEP no 4. punkta ir jāizdzēš.

No 4. punkta ir jāizdzēš arī SDŽS, kas norādīts pie citām blakusparādībām (t.i., “Smagi ādas izsitumi, kas var skart muti un citas ķermeņa daļas un var apdraudēt dzīvību”).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana	2025. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2025. gada 2. novembris
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2026. gada 1. janvāris