

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor bupropion, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van beschikbare gegevens over het risico op toxische epidermale necrolyse (TEN) afkomstig uit meldingen na het in de handel brengen, waaronder twee robuuste, waarschijnlijke gevallen uit de literatuur en enkele mogelijke gevallen, en aangezien de onderliggende pathofysiologie van TEN vergelijkbaar is met die van het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), dat al een vermelde bijwerking van bupropion is, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen bupropion en TEN op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die bupropion bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Op basis van beschikbare gegevens over het risico op een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) afkomstig uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder een positieve dechallenge in één robuuste gevalsbeschrijving uit de literatuur, en een plausibel onderliggend mechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen bupropion en DRESS op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die bupropion bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de gegevens over TEN en DRESS die beschikbaar zijn gekomen in de huidige PSUSA, en de ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) die al als geneesmiddelenbijwerkingen (*adverse drug reactions*, ADR's) vermeld worden in de productinformatie voor bupropion (Stevens-Johnson-syndroom [SJS], acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem [AGEP]), heeft het PRAC geconcludeerd dat het noodzakelijk is om voor SCAR's een aparte waarschuwing op te nemen in rubriek 4.4 van de SPC van geneesmiddelen die bupropion bevatten. Zowel alle SCAR's die momenteel in rubriek 4.8 van de SPC vermeld worden als de SCAR's die bij deze PSUSA als nieuwe ADR's worden toegevoegd, moeten in de waarschuwing worden genoemd, zodat de waarschuwing alle SCAR's omvat die bij gebruik van bupropion gemeld zijn. Als gevolg hiervan moet SJS worden verwijderd uit de huidige waarschuwing over overgevoeligheid. De symptomen van SCAR's en de stappen die patiënten moeten ondernemen, moeten in een uitgebreide formulering (met aandacht voor veiligheidsinformatie en te nemen maatregelen) worden opgenomen in rubriek 4 van de bijsluiter. Dit om ervoor te zorgen dat zowel beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg als patiënten goed geïnformeerd zijn over en gewaarschuwd worden voor deze ernstige huidreacties die levensbedreigend kunnen zijn voor patiënten.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor bupropion is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) bupropion bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

*De huidige waarschuwing over overgevoeligheid dient te worden gewijzigd door 'Stevens-Johnson-syndroom' als volgt te verwijderen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**; geschrapte tekst ~~doorgehaald~~):*

Overgevoeligheid

<Productnaam> moet onmiddellijk worden gestopt wanneer patiënten overgevoelighedsreacties krijgen gedurende de behandeling. Artsen moeten erop bedacht zijn dat symptomen kunnen verergeren of terugkeren volgend op het stoppen van <productnaam> en moeten zich ervan verzekeren dat symptomatische behandeling wordt toegediend gedurende een voldoende tijdsduur (ten minste één week). Typische symptomen zijn huiduitslag, pruritus, urticaria of pijn op de borst, maar ernstigere reacties zijn angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen, anafylactische shock **en** multiform erytheem ~~of Stevens-Johnson-syndroom~~. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld bij huiduitslag en andere symptomen van een vertraagde overgevoeligheid (zie rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen gelijkenis vertonen met serumziekte (zie rubriek 4.8).* Bij de meeste patiënten verbeterden de symptomen na het stoppen van bupropion en het starten van een behandeling met antihistaminica of corticosteroïden en verdwenen de symptomen na enige tijd.

Allergische reacties kunnen lang duren. Als uw arts iets voorschrijft om te helpen bij allergische symptomen moet u de kuur afmaken.*

*Tekst die grijs gearceerd is, verschilt tussen de SPC's van geneesmiddelen die bupropion bevatten.

*De volgende aparte waarschuwing over SCAR's dient te worden toegevoegd (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**):*

Ernstige bijwerkingen van de huid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's)

Bij behandeling met bupropion zijn ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) gemeld, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen, en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties kunnen duiden, dient bupropion onmiddellijk te worden gestaakt en dient (waar van toepassing) een alternatieve behandeling overwogen te worden. Als de patiënt een ernstige reactie, zoals SJS, TEN, AGEP of DRESS heeft gekregen bij het gebruik van bupropion, mag de behandeling bij deze patiënt nooit meer opnieuw gestart worden.

- Rubriek 4.8

*De volgende bijwerkingen dienen onder de systeem/orgaanklasse 'Huid- en onderhuidaandoeningen' te worden toegevoegd met de frequentie 'niet bekend' (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**):*

toxische epidermale necrolyse

geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen

Bijsluiter

- Rubriek 2

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), zijn gemeld bij gebruik van [productnaam]. Stop met het gebruik van [productnaam] en roep onmiddellijk medisch hulp in als u een van de verschijnselen van deze ernstige huidreacties opmerkt die beschreven zijn in rubriek 4.

- Rubriek 4

Symptomen van SJS dienen te worden verwijderd uit de huidige tekst over allergische reacties (geschrapt tekst doorgehaald):

Allergische reacties

Sommige mensen kunnen allergische reacties krijgen op <productnaam>. Deze zijn:

- rode huid of uitslag (die lijkt op netelroos), ~~blaren of~~ **en** jeukende bulten (galbulten) op de huid. ~~Voor sommige huiduitslag is behandeling in het ziekenhuis noodzakelijk, met name als u een pijnlijke mond of pijnlijke ogen heeft~~
- ongebruikelijke piepende ademhaling of ademhalingsproblemen
- gezwollen oogleden, lippen of tong
- pijn in spieren of gewrichten
- collaps (flauwte) of een blackout

OF

Zelden kunnen gebruikers (minder dan 1 op de 1.000) mogelijk ernstige allergische reacties krijgen op <productnaam>. Verschijnselen van allergische reacties zijn onder meer:

- huiduitslag (waaronder een jeukerige uitslag met bultjes); ~~voor sommige vormen van huiduitslag is behandeling in het ziekenhuis noodzakelijk, met name als u ook een pijnlijke mond of pijnlijke ogen heeft~~
- ongebruikelijke piepende ademhaling of ademhalingsproblemen
- gezwollen oogleden, lippen of tong
- pijn in spieren of gewrichten
- collaps (flauwte) of een blackout

→ Als u verschijnselen heeft van een allergische reactie, moet u direct een arts raadplegen. Neem geen tabletten meer in.

Allergische reacties kunnen lang duren. Als uw arts iets voorschrijft om te helpen bij allergische symptomen moet u de kuur afmaken.*

*Tekst die grijs gearceerd is, staat niet in alle bijsluiters van geneesmiddelen die bupropion bevatten.

Voor ernstige bijwerkingen in de vorm van SCAR's dient als volgt te worden gewaarschuwd (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt; geschrapte tekst ~~doorgehaald~~):

Ernstige huidreacties

Stop met het gebruik van bupropion en roep onmiddellijk medisch hulp in als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- **<Frequentie zoals vermeld in de huidige SPC (zelden of zeer zelden)>*: roodachtige niet-verheven, op een schietschijf lijkende of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, huidafschilfering, zweren in of op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige vormen van huiduitslag kunnen voorafgegaan worden door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnson-syndroom).**
- **Frequentie niet bekend: grote gebieden met blaarvorming en uitgebreide huidafschilfering komen voor bij een hevige vorm van de hierboven beschreven ~~deze~~ ernstige huidreactie (toxische epidermale necrolyse).**
- **Frequentie niet bekend: uitgebreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelgeïnduceerde hypergevoeligheid). Dit syndroom treedt meestal vertraagd op (het begint meestal 2-6 weken na de start van de behandeling).**
- **Frequentie niet bekend: een rode, schilferige, uitgebreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaren die gepaard gaat met koorts. De verschijnselen treden meestal op bij de start van de behandeling (acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem).**

*De frequentie waarmee SJS voorkomt verschilt tussen de SPC's van geneesmiddelen die bupropion bevatten. In de bijgewerkte productinformatie dient de momenteel vermelde frequentie te worden aangehouden.

Eventuele momenteel opgenomen veiligheidsinformatie over AGEF dient te worden verwijderd uit rubriek 4.

Ook SJS als andere bijwerking (d.w.z. "ernstige huiduitslag in de mond en op andere delen van het lichaam die levensbedreigend kan zijn") dient te worden verwijderd uit rubriek 4.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	2 november 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	1 januari 2026