

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for bupropion er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data om risikoen for toksisk epidermal nekrolyse (TEN) fra rapporter etter markedsføring, inkludert to sterke, sannsynlige tilfeller fra litteraturen og noen mulige tilfeller – og med tanke på at den underliggende patofysiologien for TEN er lik den for Stevens-Johnson syndrom (SJS), som allerede er oppført som en bivirkning for bupropion – anser PRAC at en årsakssammenheng mellom bupropion og TEN er minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder bupropion bør endres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data om risikoen for legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert en positiv de-challenge i ett sterkt litteraturtilfelle, og en plausibel underliggende mekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom bupropion og DRESS er minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder bupropion bør endres tilsvarende.

Med tanke på dataene om TEN og DRESS som ble tilgjengelige i den nåværende PSUSA, og de alvorlige kutane bivirkningene (SCARs) som allerede er oppført som bivirkninger for bupropion (Stevens-Johnson syndrom (SJS), Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)), konkluderte PRAC med at det er nødvendig å implementere en separat advarsel for SCARs i SPC seksjon 4.4 for produkter som inneholder bupropion. Alle SCARs som for øyeblikket er oppført i SPC seksjon 4.8, samt SCARs som legges til som nye bivirkninger i den nåværende PSUSA, bør reflekteres i advarselen slik at advarselen dekker alle SCARs som har blitt rapportert for bupropion. Følgelig bør SJS fjernes fra den nåværende advarselen om hypersensitivitet. Symptomer på SCARs og tiltak som skal iverksettes av pasienter må reflekteres i en omfattende formulering (som adresserer sikkerhetsinformasjon og tiltak som skal tas) som skal inkluderes i pakningsvedleggets avsnitt 4. Dette for å sikre at både helsepersonell og pasienter er godt informert om og advart mot disse alvorlige hudreaksjonene som kan være livstruende for pasienter.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CMDh enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for bupropion mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder bupropion er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

*Den nåværende advarselen om overfølsomhet bør endres ved å fjerne Stevens-Johnson syndrom som følger (ny tekst **understreket og i fet skrift**; slettet tekst ~~gjennomstreket~~):*

Hypersensitivitet

<produktnavn> skal seponeres umiddelbart hvis pasienter opplever hypersensitivitetsreaksjoner under behandlingen. Klinikere må være oppmerksomme på at symptomer kan utvikle seg eller komme tilbake etter avsluttet behandling med <produktnavn>, og må sørge for at symptomatisk behandling gis i tilstrekkelig lang tid (minst én uke). Symptomer inkluderer vanligvis hudutslett, pruritus, urtikaria eller brystmerter, men mer alvorlige reaksjoner kan inkludere angioødem, dyspné/bronkospasme, anafylaktisk sjokk **og** erythema multiforme ~~eller Stevens-Johnson syndrom~~. Artralgi, myalgi og feber har også blitt rapportert i forbindelse med utslett og andre symptomer som tyder på forsinket hypersensitivitet (se pkt. 4.8). Disse symptomene kan ligne serumsyke (se pkt. 4.8).* Hos de fleste pasienter forbedret symptomene seg etter at bupropion ble seponert og behandling med antihistamin eller kortikosteroider ble igangsatt, og symptomene forsvant over tid.

Allergiske reaksjoner kan vare lenge. Hvis legen forskriver noe for å hjelpe med allergiske symptomer, sørg for å fullføre behandlingen.*

*Tekst som er uthevet i grått varierer mellom preparatomtaler for bupropionholdige produkter.

*Følgende separate SCAR-advarsel bør legges til (ny tekst **understreket og i fet skrift**):*

Alvorlige hudreaksjoner (SCARs)

Alvorlige hudreaksjoner (SCARs) som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med behandling med bupropion.

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, skal bupropion seponeres umiddelbart, og en alternativ behandling vurderes (etter behov). Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN, AGEP eller DRESS ved bruk av bupropion, må behandlingen ikke gjenopptas hos denne pasienten på noe tidspunkt.

- Pkt. 4.8

*Følgende bivirkninger skal legges til under SOC Hud- og underhudssykdommer med ukjent frekvens (ny tekst **understreket og i fet skrift**):*

toksisk epidermal nekrolyse

legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), har blitt rapportert i forbindelse med <produktnavn>. Slutt å bruke <produktnavn> og søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du merker noen av symptomene knyttet til disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i avsnitt 4.

- Avsnitt 4

Symptomer på SJS bør fjernes fra den nåværende teksten om allergiske reaksjoner (slettet tekst gjennomstreket):

Allergiske reaksjoner

Noen personer kan få allergiske reaksjoner av <produktnavn>. Disse inkluderer:

- Rød hud eller utslett (som nesleutslett), ~~blærer eller~~ **og** kløende klumper (elveblest) på huden. ~~Noen hudutslett kan kreve sykehusbehandling, spesielt hvis du også har sår i munnen eller såre øyne.~~
- Uvanlig hvesing eller pustevansker
- Hovne øyelokk, lepper eller tunge
- Smerter i muskler eller ledd
- Kollaps eller besvimelse.

ELLER

Sjeldent (opptil 1 av 1000) kan personer få potensielt alvorlige allergiske reaksjoner av <produktnavn>. Tegn på allergiske reaksjoner inkluderer:

- hudutslett (inkludert kløende, vablete utslett). ~~Noen hudutslett kan kreve sykehusbehandling, spesielt hvis du også har sår i munnen eller såre øyne.~~
- Uvanlig hvesing eller pustevansker
- Hovne øyelokk, lepper eller tunge
- Smerter i muskler eller ledd
- Kollaps eller besvimelse.

→ Hvis du har noen tegn på en allergisk reaksjon, kontakt lege umiddelbart. Ikke ta flere tabletter.

Allergiske reaksjoner kan vare lenge. Hvis legen forskriver noe for å hjelpe med allergiske symptomer, sørg for å fullføre behandlingen.*

*Tekst som er uthevet i grått er ikke inkludert i alle preparatomtaler for bupropionholdige produkter.

SCARs som alvorlige bivirkninger skal advares om som følger (ny tekst understreket og i fet skrift: slettet tekst ~~gjennomstrek~~):

Alvorlige hudreaksjoner

Slutt å bruke bupropion og søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

- <Frekvens i henhold til gjeldende SmPC (enten sjelden eller svært sjelden)>*: Rødaktige, ikke-hevet, målskivelignende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med blemmer i midten, hud som flasser av, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan starte med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom).
- Frekvens ukjent: Store områder med blemmer og omfattende hudflassing forekommer i en alvorlig form av den ovenfor beskrevne ~~denne~~ hudreaksjonen (toksisk epidermal nekrolyse).
- Frekvens ukjent: Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS-syndrom eller legemiddelhypersensitivitetssyndrom). Utbruddet av dette syndromet er vanligvis forsinket (2–6 uker etter behandlingsstart).
- Frekvens ukjent: Et rødt, skjellende utbredt utslett med kuler under huden og blemmer ledsaget av feber. Symptomene oppstår vanligvis ved behandlingsstart (akutt generalisert eksantematøs pustulose).

*Frekvensen av forekomst av SJS varierer mellom preparatomtaler for bupropionholdige produkter. Den nåværende oppførte frekvensen bør opprettholdes i den oppdaterte produktinformasjonen.

All nåværende sikkerhetsinformasjon om AGEF må fjernes fra avsnitt 4.

I tillegg må SJS som annen bivirkning (dvs. "Alvorlige hudutslett som kan påvirke munnen og andre deler av kroppen og kan være livstruende") også fjernes fra avsnitt 4.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2025 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	02/11/2025
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	01/01/2026