

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących bupropionu, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie danych dostępnych z raportów po wprowadzeniu leku do obrotu, dotyczących ryzyka toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), w tym dwóch przekonujących, prawdopodobnych przypadków z literatury oraz kilku możliwych przypadków, oraz biorąc pod uwagę, że podstawowa patofizjologia TEN jest podobna do zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), który jest już wymieniony jako działanie niepożądane bupropionu, PRAC uznaje, że związek przyczynowy między stosowaniem bupropionu a TEN jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających bupropion należy odpowiednio zmienić.

Na podstawie dostępnych danych literaturowych i spontanicznych raportów dotyczących ryzyka reakcji na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), w tym pozytywnego wyniku odstawienia leku w jednym przekonującym przypadku literaturowym oraz wiarygodnego mechanizmu podstawowego, PRAC uznaje, że związek przyczynowy między stosowaniem bupropionu a DRESS jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających bupropion należy odpowiednio zmienić.

Biorąc pod uwagę dane dotyczące TEN i DRESS, dostępne w obecnym PSUSA, oraz ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR) opisane już jako działania niepożądane bupropionu (zespół Stevensa-Johnsona (SJS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)), PRAC stwierdził, że konieczne jest wprowadzenie osobnego ostrzeżenia dotyczącego SCAR w punkcie 4.4 ChPL produktów leczniczych zawierających bupropion. Wszystkie SCAR obecnie wymienione w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego, jak również SCAR dodane jako nowe działania niepożądane w obecnym PSUSA, należy odzwierciedlić w ostrzeżeniu, aby obejmowało ono wszystkie SCAR zgłoszone w związku z bupropionem. W konsekwencji, SJS należy usunąć z obecnego ostrzeżenia dotyczącego nadwrażliwości. Objawy SCARs oraz działania, które powinni podjąć pacjenci, należy odzwierciedlić w kompleksowym sformułowaniu (obejmującym informacje o bezpieczeństwie i działania do podjęcia), zamieszczonym w punkcie 4 Ulotki dla pacjenta. Ma to na celu zapewnienie, że zarówno pracownicy opieki zdrowotnej, jak i pacjenci są dobrze poinformowani i ostrzeżeni o tych ciężkich reakcjach skórnych, które mogą stanowić zagrożenie życia dla pacjentów.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących bupropionu CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną bupropion pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)>

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Obecne ostrzeżenie dotyczące nadwrażliwości należy zmienić poprzez usunięcie zespołu Stevensa-Johnsona w następujący sposób (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony; usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Nadwrażliwość

Leczenie produktem <nazwa własna> należy niezwłocznie przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpiły objawy nadwrażliwości podczas przyjmowania leku. Należy pamiętać, że objawy mogą rozwijać się lub nawracać również po zaprzestaniu stosowania produktu <nazwa własna>, jak również o konieczności odpowiedniego leczenia objawowego przez odpowiednio długi czas (co najmniej jeden tydzień). Objawy typowe obejmują wysypkę skórą, świąd, pokrzywkę lub ból w klatce piersiowej, bardziej nasilone reakcje mogą obejmować: obrzęk naczynioruchowy, duszność (skurcz oskrzeli), wstrząs anafilaktyczny i rumień wielopostaciowy ~~lub zespół Stevensa-Johnsona~~. Ból stawów, ból mięśni i gorączka były również zgłaszane w połączeniu z wysypką i innymi objawami wskazującymi na opóźnioną nadwrażliwość (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą przypominać chorobę posurowiczą (patrz punkt 4.8).* U większości pacjentów objawy ulegały złagodzeniu po przerwaniu leczenia bupropionem i rozpoczęciu leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub kortykosteroidami, po czym z czasem ustępowały.

Reakcje alergiczne mogą trwać długo. Jeśli lekarz przepisze leki łagodzące objawy alergiczne, pacjent powinien przyjąć całą kurację.*

*Tekst wyróżniony na szaro różni się między ChPL produktów zawierających bupropion.

Należy dodać następujące osobne ostrzeżenia dotyczące SCAR (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony)

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR)

W związku z leczeniem bupropionem notowano występowanie ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*) oraz reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

Pacjentów należy poinformować o objawach i należy ich ściśle obserwować w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić bupropion i rozważyć wdrożenie alternatywnego sposobu leczenia. Jeśli u pacjenta rozwinął się SJS, TEN, AGEP lub DRESS podczas stosowania bupropionu, już nigdy nie należy wznawiać u niego leczenia tym produktem leczniczym.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej klasyfikacji układów i narządów (SOC), z częstością występowania: częstość nieznana (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony):

toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

W związku ze stosowaniem leku <nazwa własna> notowano występowanie ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnsons syndrome*), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na ciężkie skórne reakcje niepożądane wymienione w punkcie 4, należy natychmiast przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

- Punkt 4

Objawy SJS należy usunąć z obecnego opisu reakcji alergicznych (usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Reakcje alergiczne

U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne na lek <nazwa własna>. Obejmują one:

- zaczerwienienie skóry lub wysypkę (podobną do pokrzywki), ~~pęcherzyki lub~~ i swędzące guzki (pokrzywka) na skórze. ~~Niektóre wysypki mogą wymagać hospitalizacji, szczególnie jeśli występują również ból w jamie ustnej lub ból oczu.~~
- nietypowe świsty lub trudności z oddychaniem
- obrzęk powiek, ust lub języka
- bóle mięśni lub stawów
- zapaść lub krótkotrwałą utratę przytomności.

LUB

Rzadko (nie więcej niż u 1 na 1 000 pacjentów) mogą wystąpić potencjalnie poważne reakcje alergiczne na <nazwa własna>. Objawy reakcji alergicznych obejmują:

- wysypkę skórną (w tym swędzącą, grudkową wysypkę). ~~Niektóre wysypki skórne mogą wymagać hospitalizacji, szczególnie jeśli występują również ból w jamie ustnej lub ból oczu.~~
- nietypowe świsty lub trudności z oddychaniem
- obrzęk powiek, ust lub języka
- bóle mięśni lub stawów
- zapaść lub utratę przytomności.

→ Jeśli zauważy się jakiegokolwiek objawy reakcji alergicznej, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie przyjmować więcej tabletek.

Reakcje alergiczne mogą trwać długo. Jeśli lekarz przepisze leki łagodzące objawy alergiczne, pacjent powinien przyjąć całą kurację.*

* Tekst wyróżniony na szaro różni się między ChPL produktów zawierających bupropion.

Należy dodać następujące ostrzeżenia dotyczące SCAR jako ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony; usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy przerwać stosowanie bupropionu i natychmiast szukać pomocy medycznej:

- <Częstość zgodnie z aktualną ChPL (rzadko lub bardzo rzadko)>*: czerwone, nieuniesione, przypominające tarczę lub okrągłe plamy na tułowi, często z centralnymi pęcherzami, złuszczenie naskórka, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Wystąpienie tych ciężkich reakcji skórnych może być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona).
- Częstość nieznana: rozległe obszary występowania pęcherzy i rozległe złuszczenie się naskórka, występujące w ciężkiej postaci opisanej powyżej reakcji skórnej (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- Częstość nieznana: rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek). Objawy zespołu DRESS są zwykle opóźnione w czasie (występują 2-6 tygodni po rozpoczęciu leczenia).
- Częstość nieznana: czerwona, łuszcząca się, rozległa wysypka z guzkami pod skórą i pęcherzami, z jednoczesną gorączką. Objawy zwykle pojawiają się na początku leczenia (ostra uogólniona osutka krostkowa).

*Częstość występowania zespołu Stevensa-Johnsona różni się między ChPL produktów zawierających bupropion. Aktualnie wymienioną częstość należy zachować w zaktualizowanych drukach informacyjnych produktu.

Wszelkie obecnie zawarte informacje dotyczące bezpieczeństwa związane z AGEp należy usunąć z punktu 4.

Ponadto z punktu 4 należy usunąć SJS jako inne działanie niepożądane (tj. „Ciężkie wysypki skórne, które mogą dotyczyć jamy ustnej i innych części ciała oraz mogą zagrażać życiu”).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2025 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	02 listopada 2025 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	01 stycznia 2026 r.