

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para bupropiom, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os disponíveis sobre o risco de necrólise epidérmica tóxica (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN) provenientes de notificações de casos pós-comercialização, incluindo dois casos fortes e prováveis descritos na literatura e alguns casos possíveis, e considerando que a fisiopatologia subjacente da TEN é semelhante à da Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que já está listada como uma reação adversa ao bupropiom, o PRAC considera que uma relação causal entre o bupropiom e a TEN é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a Informação do Medicamento dos produtos que contêm bupropiom deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) descritos na literatura e de notificações espontâneas, incluindo um caso forte na literatura com um *de-challenge* positivo, e um mecanismo subjacente plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o bupropiom e o DRESS é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a Informação do Medicamento dos produtos que contêm bupropiom deve ser alterada em conformidade.

Considerando os dados sobre TEN e DRESS disponibilizados no PSUSA atual, e as reações adversas cutâneas graves (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs) já listadas como reações adversas ao bupropiom (Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP)), o PRAC concluiu que é necessário implementar uma advertência separada para SCARs na Seção 4.4 do RCM dos produtos que contêm bupropiom. Todas as SCARs atualmente descritas na Seção 4.8 do RCM, bem como as SCARs adicionadas como novas reações adversas no PSUSA atual, devem ser refletidas na advertência, de modo a que a advertência abranja todas as SCARs notificadas com a utilização de bupropiom. Consequentemente, a SJS deve ser removida da advertência atual sobre hipersensibilidade. Os sintomas das SCARs e as ações a serem tomadas pelos doentes precisam de estar descritos numa redação abrangente (abordando informações de segurança e ações a tomar) a ser incluída na Seção 4 do Folheto Informativo. Isto para garantir que tanto os profissionais de saúde quanto os doentes estejam bem informados e alertados para estas reações cutâneas graves, que podem ser um risco de vida para os doentes.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao bupropiom, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm bupropiom se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

A advertência atual sobre hipersensibilidade deve ser alterada, removendo a Síndrome de Stevens-Johnson, conforme se segue (novo texto sublinhado e a negrito; texto eliminado ~~rasurado~~):

Hipersensibilidade

<Nome do produto> deve ser prontamente interrompido se os doentes apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento. Os médicos devem estar cientes de que os sintomas podem progredir ou recorrer após a descontinuação do tratamento com <Nome do produto>, pelo que deverão garantir que o tratamento sintomático é administrado durante um período de tempo adequado (pelo menos uma semana). Os sintomas incluem habitualmente erupção cutânea, prurido, urticária ou dor torácica, bem como reações mais graves as quais podem incluir edema angioneurótico, dispneia/brôncoespasmo, choque anafilático e eritema multiforme ~~ou Síndrome de Stevens-Johnson~~. Foram também notificadas artralgia, mialgia e febre associadas às erupções cutâneas e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada (ver secção 4.8). Estes sintomas podem assemelhar-se a doença do soro (ver secção 4.8).* Na maioria dos doentes, os sintomas melhoraram e resolveram-se com o tempo após parar o bupropiom e iniciar tratamento com anti-histamínicos ou corticosteroides.

As reações alérgicas podem durar muito tempo. Se o seu médico prescrever algo para ajudar com os sintomas alérgicos, certifique-se de que termina o tratamento.*

*O texto destacado a cinzento difere entre os RCMs dos medicamentos que contêm bupropiom.

Deve ser adicionada a seguinte advertência separada sobre SCAR (novo texto sublinhado e a negrito):

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)

Foram notificadas, em associação com o tratamento com bupropiom, reações adversas cutâneas graves (SCARs), como a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), a necrólise epidérmica tóxica (TEN), a pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP) e a reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem ser uma ameaça à vida ou fatais.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o bupropiom deve ser imediatamente descontinuado e deve ser considerado um tratamento alternativo (se apropriado). Se o doente tiver desenvolvido uma reação grave, como SJS, TEN, AGEP ou DRESS, com a utilização de bupropiom, o tratamento não deve ser reiniciado neste doente em momento algum.

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas sob o SOC (classe de sistemas de órgãos)-Doenças da pele e do tecido subcutâneo, com uma frequência desconhecida (novo texto sublinhado e em negrito):

necrólise epidérmica tóxica

reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos

Folheto Informativo

- Secção 2

Reações graves na pele

Foram notificadas em associação com [nome do Produto] reações graves na pele, como o síndrome de Stevens-Johnson (SJS), a necrólise epidérmica tóxica (TEN), a reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e a pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP). Pare de usar [nome do Produto] e procure assistência médica imediatamente se notar quaisquer sintomas relacionados com estas reações graves na pele descritas na secção 4.

- Secção 4

Os sintomas de SJS devem ser removidos da redação atual sobre reações alérgicas (texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

Reações alérgicas

Algumas pessoas podem ter reações alérgicas ao <nome do Produto>. Estas incluem:

- Pele vermelha ou erupção cutânea (semelhante a urticária), ~~bolhas ou~~ e nódulos na pele com comichão (urticária). ~~Alguns tipos de erupção cutânea podem necessitar de tratamento hospitalar, especialmente se também tiver inflamação na boca ou nos olhos.~~
- Respiração anormal ou dificuldade em respirar.
- Inchaço nas pálpebras, lábios ou língua.
- Dores musculares ou nas articulações.
- Colapso ou perda de consciência.

OU

Raramente (até 1 em 1000) as pessoas podem ter reações alérgicas potencialmente graves ao <nome do produto>. Os sinais de reações alérgicas incluem:

- erupção cutânea (incluindo pequenos nódulos na pele com comichão). ~~Algumas erupções cutâneas podem necessitar de tratamento hospitalar, especialmente se também tiver a boca inflamada ou olhos doloridos.~~
- Respiração anormal ou dificuldade em respirar.
- Inchaço nas pálpebras, lábios ou língua.
- Dores musculares ou nas articulações.
- Colapso ou perda de consciência.

→ Se tiver quaisquer sinais de uma reação alérgica, contacte um médico de imediato. Não tome mais comprimidos.

As reações alérgicas podem durar muito tempo. Se o seu médico prescrever algo para ajudar com os sintomas alérgicos, certifique-se de que termina o tratamento.*

*Texto destacado a cinzento não está incluído em todos os RCMs de produtos contendo bupropiom.

*Reações cutâneas graves (SCARs) como reações adversas graves devem ser advertidas da seguinte forma (novo texto **sublinhado e a negrito**; texto a ser eliminado ~~rasurado~~)*

Reações graves na pele

Pare de utilizar o bupropiom e procure assistência médica imediatamente caso note qualquer um dos seguintes sintomas:

- **<Frequência conforme o RCM atual (*rara ou muito rara*)>*: Manchas no tronco circulares ou em forma de alvo avermelhadas e não elevadas, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson).**
- **Frequência desconhecida: Grandes áreas de formação de bolhas e descamação extensa da pele ocorrem numa forma grave da reação cutânea grave descrita acima (necrólise epidérmica tóxica).**
- **Frequência desconhecida: Erupção cutânea generalizada, febre alta e aumento dos gânglios linfáticos (síndrome DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos). O início deste síndrome geralmente é tardio (2-6 semanas após o início do tratamento).**
- **Frequência desconhecida: Erupção cutânea vermelha e escamosa, generalizada, com nódulos sob a pele e bolhas, acompanhada de febre. Os sintomas geralmente aparecem no início do tratamento (Pustulose exantematosa generalizada aguda).**

*Frequência de ocorrência de SJS difere entre os RCMs de produtos contendo bupropiom. A frequência atualmente indicada deve ser mantida na informação do produto atualizada.

Quaisquer informações de segurança atualmente incluídas sobre AGEp devem ser removidas da Secção 4.

Além disso, SJS como outro efeito adverso (isto é, "Erupções cutâneas graves que podem afetar a boca e outras partes do corpo e podem ser fatais") deve ser removida da Secção 4.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2025
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	2 de novembro de 2025
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	1 de janeiro de 2026