

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere
pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru bupropion, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul de necroliză epidermică toxică (NET) din rapoartele de după punerea pe piață, inclusiv două cazuri semnificative, probabile din literatura de specialitate și câteva cazuri posibile – și luând în considerare că fiziopatologia NET este similară cu cea a sindromului Stevens-Johnson (SJS), care este deja listat ca reacție adversă pentru bupropion, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între bupropion și NET este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs pentru medicamentele care conțin bupropion trebuie modificate în consecință.

În ceea ce privește riscul de reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), datele din literatură și rapoartele spontane, inclusiv un caz bine documentat din literatură în care s-a observat o ameliorare/dispariție a reacției după întreruperea tratamentului și un mecanism de bază plauzibil, PRAC consideră că există cel puțin o posibilitate rezonabilă a unei relații cauzale între bupropion și DRESS. Prin urmare, PRAC consideră că și această reacție adversă trebuie inclusă în informațiile despre produs.

Având în vedere datele privind NET și DRESS care au devenit disponibile în PSUSA actual și reacțiile adverse cutanate severe (RACS) deja menționate ca RA pentru bupropion (sindromul Stevens-Johnson (SJS), pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), PRAC a concluzionat că este necesar să se introducă o atenționare separată pentru RACS la punctul 4.4 din RCP al medicamentelor care conțin bupropion. În consecință, SJS ar trebui eliminat din avertismentul actual privind hipersensibilitatea. Simptomele RACS și măsurile care trebuie luate de pacienți este necesar să fie reflectate într-o formulare cuprinzătoare (care să abordeze informațiile de siguranță și măsurile care trebuie luate) care să fie inclusă la punctul 4 al prospectului. Acest lucru are scopul de a se asigura că atât profesioniștii din domeniul sănătății, cât și pacienții sunt bine informați și atenționați cu privire la aceste reacții cutanate grave care pot pune viața pacienților în pericol.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru bupropion, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin bupropion este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul autorizat
/medicamentele autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

*Atenționarea actuală privind hipersensibilitatea trebuie modificată prin eliminarea sindromului Stevens-Johnson, după cum urmează (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul eliminat este ~~tăiat~~):*

Hipersensibilitate

Tratamentul cu <denumirea produsului> trebuie întrerupt imediat în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate. Clinicienii trebuie să cunoască faptul că simptomele pot evolua sau recidiva după întreruperea tratamentului cu <denumirea produsului> și trebuie să se asigure că tratamentul simptomatic este administrat o perioadă suficientă de timp (cel puțin o săptămână). Simptomele includ în mod obișnuit: erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie sau dureri toracice, dar pot exista și reacții mai severe care includ angioedem, dispnee/bronhospasm, șoc anafilactic **și** eritem polimorf sau ~~sindrom Stevens-Johnson~~. De asemenea, au fost raportate artralгии, mialгии și febră în asociere cu erupția cutanată tranzitorie sau cu alte simptome sugestive pentru hipersensibilitate de tip tardiv (vezi pct. 4.8). Aceste simptome pot semăna cu boala serului (vezi pct. 4.8).* La majoritatea pacienților, simptomele s-au ameliorat după oprirea tratamentului cu bupropion și inițierea tratamentului cu antihistaminice sau corticosteroizi, remițându-se în timp.

Reacțiile alergice pot persista o perioadă îndelungată. Dacă medicul vă prescrie un tratament pentru ameliorarea simptomelor alergice, este important să urmați tratamentul complet.*

*Textul evidențiat cu gri diferă între RCP-urile produselor care conțin bupropion.

*Se va introduce următoarea atenționare separată pentru RCAS (text nou **subliniat și îngroșat**):*

Reacții cutanate adverse severe (RCAS)

Reacții cutanate adverse severe (RCAS), precum sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu bupropion.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții și monitorizați atent pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne sau simptome sugestive pentru astfel de reacții, administrarea bupropionului trebuie întreruptă imediat și luată în considerare inițierea unui tratament alternativ (după caz). Dacă pacientul a dezvoltat o reacție severă precum SJS, NET, PEGA sau DRESS în timpul utilizării bupropionului, tratamentul nu trebuie reluat în niciun moment la acel pacient.

- Punctul 4.8

*Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul SOC „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”, cu frecvență necunoscută (text nou **subliniat și îngroșat**):*

necroliză epidermică toxică
reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice

Prospect

- Punctul 2

Reacții grave la nivelul pielii

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), în asociere cu <denumire produs>.

Opriti utilizarea <denumire produs> și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave la nivelul pielii descrise la pct. 4.

- Punctul 4

Simptomele SJS trebuie eliminate din formularea actuală referitoare la reacțiile alergice (textul șters este tăiat):

Reacții alergice

Unele persoane pot prezenta reacții alergice la <denumire produs>. Acestea includ:

- Înroșire a pielii sau erupție trecătoare pe piele (asemănătoare urticariei), ~~pustule sau și~~ umflături care provoacă mâncărime (blânde) pe piele. ~~Unele erupții pe piele necesită tratament în spital, în special dacă aveți dureri la nivelul gurii sau ochilor.~~
- Respirație șuierătoare neobișnuită sau dificultăți la respirație
- Umflare a pleoapelor, buzelor sau limbii
- Dureri ale mușchilor sau articulațiilor
- Leșin sau pierdere a conștienței.

SAU

În cazuri rare (până la 1 din 1000), persoanele pot prezenta reacții alergice potențial grave la <denumire produs>. Semnele reacțiilor alergice includ:

- Erupții cutanate (inclusiv mâncărimi, erupții cutanate cu umflături). ~~Unele erupții pe piele necesită tratament în spital, în special dacă aveți dureri la nivelul gurii sau ochilor.~~
- Respirație șuierătoare neobișnuită sau dificultăți de respirație
- Umflare a pleoapelor, buzelor sau limbii
- Dureri ale mușchilor sau articulațiilor
- Leșin sau pierdere a conștienței.

➔ **Dacă aveți orice semn al unei reacții alergice, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Nu mai luați alte comprimate.**

Reacțiile alergice pot persista o perioadă lungă de timp. Dacă medicul dumneavoastră vă recomandă un tratament pentru simptomele de alergie, luați tot tratamentul recomandat.*

*Textul evidențiat cu gri diferă între RCP-urile produselor care conțin bupropion.

RCAS, ca reacții adverse grave, trebuie semnalate prin următoarea atenționare (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul eliminat este tăiat):

Reacții grave la nivelul pielii

Opriti utilizarea bupropion și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- **<Frecvența conform RCP-ului actual (fie rară, fie foarte rară)>*: pete roșii, plane, asemănătoare unei ținte sau circulare pe trunchi, adesea cu vezicule centrale, descuamarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave la nivelul pielii pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson).**
- **Frecvență necunoscută: zone extinse cu vezicule și descuamare accentuată a pielii apar într-o formă severă a reacției grave la nivelul pielii descrise mai sus (necroliză epidermică toxică).**
- **Frecvență necunoscută: erupție extinsă pe piele, febră mare și ganglioni limfatici măriti (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament). Debutul acestui sindrom este de obicei întârziat (2–6 săptămâni după inițierea tratamentului).**
- **Frecvență necunoscută: erupție roșie, cu descuamare a pielii, extinsă, cu noduli sub piele și vezicule, însoțită de febră. Simptomele apar de obicei la inițierea tratamentului (pustuloză exantematică generalizată acută).**

*Frecvența apariției SJS diferă între RCP-urile produselor care conțin bupropion. Frecvența menționată în prezent trebuie menținută în informațiile actualizate despre produs.

Orice informații de siguranță incluse în prezent despre PEGA trebuie eliminate de la punctul 4.

De asemenea, SJS ca altă reacție adversă (adică „erupții cutanate severe care pot afecta gura și alte părți ale corpului și pot pune viața în pericol”) trebuie eliminat de la punctul 4.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Septembrie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	2 Noiembrie 2025
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	1 Ianuarie 2026