

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za bupropion so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o tveganju za toksično epidermalno nekrolizo (TEN) iz poročil primerov iz obdobja trženja zdravila, vključno z dvema verjetnima primeroma iz literature in nekaj možnih primerov – in upoštevajoč, da je osnovna patofiziologija TEN podobna kot pri Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je že navedeni neželeni učinek za bupropion, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med bupropionom in TEN vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo bupropion, ustrezno posodobiti.

Glede na razpoložljive podatke o tveganju za reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) iz literature in spontanah poročil, vključno z izzvenenjem neželenih učinkov po prenehanju dajanja zdravila v enem močnem literarnem primeru, in glede na verjeten osnovni mehanizem, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med bupropionom in DRESS vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo bupropion, ustrezno posodobiti.

Upoštevajoč podatke o TEN in DRESS, ki so sedaj na voljo v zadnjem PSUSA, in glede na hude kožne neželene učinke, ki so že navedeni med neželenimi učinki za bupropion (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)), je odbor PRAC zaključil, da je potrebno dodati ločeno opozorilo za hude kožne neželene učinke v SmPC, poglavje 4.4, za zdravila, ki vsebujejo bupropion. Vsi hudi kožni neželeni učinki, ki so trenutno navedeni v SmPC, poglavju 4.8, kot tudi hudi kožni neželeni učinki, ki so dodani kot novi neželeni učinki v zadnjem PSUSA, morajo biti zajeti v opozorilu, tako da opozorilo obsega vse hude kožne neželene učinke, o katerih so poročali za bupropion. Posledično je treba SJS izbrisati iz trenutnega opozorila o preobčutljivosti. Simptomi hudih kožnih neželenih učinkov in ukrepi, ki so potrebni s strani bolnikov, morajo biti izraženi z razumljivimi besedami (izražati varnostne informacije in ukrepe, ki so potrebni) in vključeni v navodilo za uporabo, poglavje 4. To je potrebno za zagotovitev, da bodo tako zdravstveni delavci kot tudi bolniki dobro obveščeni in opozorjeni na te hude kožne reakcije, ki so lahko življenje ogrožujoče za bolnike.

Po pregledu priporočil odbora PRAC se skupina CMDh strinja s končnimi zaključki odbora PRAC in osnovo za priporočila.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bupropion skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) bupropion, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh priporoča, da je potrebna sprememba pogojev dovoljenje(a) za promet.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

*Trenutno opozorilo o preobčutljivost je treba spremeniti z odstranitvijo Stevens-Johnsonovega sindroma kot sledi (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**; izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):*

Preobčutljivost

Če se med zdravljenjem z zdravilom <Ime zdravila> pri bolniku pojavijo preobčutljivostne reakcije, je zdravljenje treba nemudoma prekiniti. Zdravniki se morajo zavedati, da se po prekinitvi zdravljenja z zdravilom <Ime zdravila> simptomi lahko še poslabšajo ali celo ponovno pojavijo, zato morajo poskrbeti za ustrezno simptomatsko zdravljenje, ki mora trajati dovolj dolgo (vsaj en teden). Simptomi tipično vključujejo kožni izpuščaj, srbenje, urtikarijo ali bolečine v prsih, hujše reakcije pa lahko vključujejo angioedem, dispnejo/bronhospazem, anafilaktični šok, **in** ~~multiformni eritem ali Stevens-Johnsonov sindrom~~. V povezavi s kožnim izpuščajem in drugimi simptomi, ki so nakazovali pozno preobčutljivost, so poročali tudi o artralgiji, mialgiji in zvišani telesni temperaturi (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi lahko spominjajo na serumsko bolezen (glejte poglavje 4.8).* Po prekinitvi uporabe bupropiona in uvedbi zdravljenja z antihistaminiki ali s kortikosteroidi so se simptomi pri večini bolnikov omilili in sčasoma izzveneli.

Alergijske reakcije lahko trajajo dolgo časa. Če vam zdravnik predpiše kakšno zdravilo za lajšanje simptomov alergije, morate zdravljenje s takšnim zdravilom dokončati.*

* Besedilo, ki je označeno sivo, se razlikuje med SmPC-ji zdravil, ki vsebujejo bupropion.

*Potrebno je dodati naslednje ločeno opozorilo za hude kožne neželene učinke (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**):*

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z bupropionom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), akutna generalizirana eksantemozna pustuloza (AGEP) in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni.

Bolnikom je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav teh reakcij, je treba bupropion takoj ukiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (kot je primerno). Če se je pri bolniku med uporabo bupropiona pojavila huda reakcija, kot je SJS, TEN, AGEP ali DRESS, se pri tem bolniku zdravljenja nikoli več ne sme ponovno uvesti.

- Poglavje 4.8

*Pod organski sistem Bolezni kože in podkožja je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo neznana (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**):*

toksična epidermalna nekroliza

reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Hude kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom <Ime zdravila> so poročali o hudih kožnih reakcijah, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutna generalizirana eksantemozna pustuloza (AGEP). Prenehajte jemati zdravilo <Ime zdravila> in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli izmed simptomov, povezanih s temi hudimi kožnimi reakcijami, ki so opisane v poglavju 4.

- Poglavje 4

*Simptome SJS je treba izbrisati iz sedanjega besedila o alergijskih reakcijah (izbrisano besedilo je **prečrtano**):*

Alergijske reakcije

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo alergijske reakcije na zdravilo <Ime zdravila>. Znaki lahko vključujejo:

- pordelost kože ali izpuščaj (podoben koprivnici), ~~mehurje ali in~~ srbeče izbokle izpuščaje (koprivnica) na koži. ~~Nekatere kožne izpuščaje je treba zdraviti v bolnišnici, še posebej, če jih spremlja vnetje ustne sluznice ali oči.~~
- nenavadno piskanje pri dihanju ali težko dihanje,
- oteklost očesnih vek, ustnic ali jezika,
- bolečine v mišicah ali v sklepih,
- kolaps ali omedlevico.

ALI

Redko (pri največ 1 od 1000) se lahko bolnikom pojavijo potencialno hude alergijske reakcije na zdravilo <Ime zdravila>. Znaki alergijskih reakcij vključujejo:

- kožni izpuščaj (vključno s srbečim, izboklim izpuščajem), ~~Nekatere kožne izpuščaje je treba zdraviti v bolnišnici, še posebej, če jih spremlja vnetje ustne sluznice ali oči.~~
- nenavadno piskanje pri dihanju ali težko dihanje,
- oteklost očesnih vek, ustnic ali jezika,
- bolečine v mišicah ali v sklepih,
- kolaps ali omedlevico.

→ Če se pojavi kateri koli znak alergijske reakcije, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Tablet ne smete več jemati.

Alergijske reakcije lahko trajajo dolgo časa. Če vam zdravnik predpiše kakšno zdravilo za lajšanje simptomov alergije, morate zdravljenje s takšnim zdravilom dokončati.*

*Besedilo, ki je označeno sivo, ni vključeno v PIL-e vseh zdravil, ki vsebujejo bupropion.

*O hudih kožnih neželenih učinkih je treba opozoriti na naslednji način (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):*

Hude kožne reakcije

Prenehajte uporabljati bupropion in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli izmed naslednjih simptomov:

- **<Pogostnost kot je v sedanjem SmPC (redki ali zelo redki)>*: rdečkaste, neizbočene, tarčam podobne ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, spolovilih in očeh. Pred temi hudimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavi zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom).**
- **Neznana pogostnost: velika področja z mehurji in obsežno luščenje kože se pojavijo v hudi obliki zgoraj opisane te hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza).**
- **Neznana pogostnost: razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo). Pojav tega sindroma je običajno zakasnen (2–6 tednov po začetku zdravljenja).**
- **Neznana pogostnost: rdeč, luskast, razširjen izpuščaj z bulicami pod kožo in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura. Simptomi se običajno pojavijo ob začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemozna pustuloza).**

*Pogostnost pojavnosti SJS se razlikuje med PIL-i zdravil, ki vsebujejo bupropion. V posodobljenih informacijah o zdravilu naj ostane trenutno navedena pogostnost.

Iz poglavja 4 naj se izbriše kakršna koli trenutno vključena informacija o varnosti glede AGEP.

Iz poglavja 4 naj se izbriše tudi SJS kot drug neželeni učinek (npr. "Hudi kožni izpuščaji, ki lahko prizadenejo usta in druge dele telesa in so lahko življenje ogrožujoči").

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2025
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	2. november 2025
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	1. januar 2026