

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för bupropion dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för toxisk epidermal nekrolys (TEN) från rapportering efter godkännande för försäljning, som inkluderar två starka troliga fall från litteraturen och några möjliga fall, och med tanke på att den bakomliggande patofysiologin för TEN är likartad den för Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som redan är en listad biverkning för bupropion, anser PRAC att ett orsakssamband mellan bupropion och TEN är en åtminstone rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller bupropion ska ändras i enlighet därmed.

Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) från litteraturen och spontana rapporter, som inkluderar ett starkt fall med positiv dechallenge från litteraturen och en trolig bakomliggande mekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan bupropion och DRESS är en åtminstone rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller bupropion ska ändras i enlighet därmed.

Med tanke på att data om TEN och DRESS som blev tillgängliga i nuvarande PSUSA och de svåra kutana biverkningar (SCAR) som redan är listade i märkningen för bupropion (Stevens-Johnsons syndrom (SJS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)), drog PRAC slutsatsen att det är nödvändigt att införa en separat varning om SCAR i produktresuméns avsnitt 4.4 för läkemedel som innehåller bupropion. Alla SCAR som för närvarande är listade i produktresuméns avsnitt 4.8 liksom de SCAR som läggs till som nya biverkningar i nuvarande PSUSA ska ingå i varningen på så att varningen omfattar samtliga SCAR som har rapporterats med bupropion. Följaktligen ska SJS tas bort från nuvarande varning om överkänslighet. Symtom på SCAR och åtgärder som ska vidtas av patienter behöver återspeglas i en tydlig ordalydelse (som tar upp säkerhetsinformation och åtgärder som ska vidtas) som ska införas i bipacksedelns avsnitt 4. Detta för att säkerställa att både hälso- och sjukvårdspersonal och patienter är välinformerade om och varnade för dessa allvarliga hudreaktioner som kan vara livshotande för patienterna.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för bupropion anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller bupropion är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Nuvarande varning om överkänslighet ska ändras genom att Stevens-Johnsons syndrom tas bort enligt följande (ny text understruken och i fetstil; borttagen text ~~genomstruken~~):

Överkänslighet

Behandling med <läkemedlets namn> ska avbrytas omedelbart om patienten får överkänslighetsreaktioner under behandlingen. Behandlande läkare bör vara medvetna om att symtomen kan progrediera eller återkomma efter att behandlingen avslutats och bör se till att symtomatisk behandling ges under tillräckligt lång tid (minst en vecka). Typiska symtom inkluderar hudutslag, klåda, urtikaria eller bröstsmärtor, men mer allvarliga reaktioner inkluderande angioödem, dyspné/bronkospasm, anafylaktisk chock och erythema multiforme ~~eller Stevens-Johnson syndrom~~ kan förekomma. Ledsmärtor, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom tydande på sent insättande överkänslighet (se avsnitt 4.8). Denna symtombild kan likna serumsjuka (se avsnitt 4.8).^{*} Efter utsättning av bupropion och påbörjad behandling med antihistamin eller kortikosteroider förbättrades symtomen hos flertalet patienter och upphörde helt efter en tid.

Allergiska reaktioner kan pågå under lång tid. Om din läkare har ordinerat något för att lindra dina allergiska symtom, var noga med att fullfölja hela kuren.^{*}

^{*}Gråmarkerad text skiljer sig mellan produktinformationer för läkemedel som innehåller bupropion.

Följande separata varning om SCAR ska läggas till (ny text understruken och i fetstil):

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med bupropionbehandling.

Patienterna ska informeras om tecknen och symtomen på SCAR och övervakas noga för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska bupropion sättas ut omedelbart och alternativ behandling övervägas (i tillämpliga fall). Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion, t.ex. SJS, TEN, AGEP eller DRESS vid användning av bupropion, får behandlingen aldrig sättas in på nytt hos denna patient.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet Hud och subkutan vävnad med ingen känd frekvens (ny text understruken och i fetstil):

toxisk epidermal nekrolys

läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), har rapporterats i samband med behandling med [läkemedlets namn]. Sluta använda [läkemedlets namn] och uppsök läkare omedelbart om du upplever några av symtomen på de allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

- Avsnitt 4

Symtom på SJS ska tas bort från nuvarande text om allergiska reaktioner (borttagen text genomstruken):

Allergiska reaktioner

Vissa människor kan få allergiska reaktioner av <läkemedlets namn>. Symtomen innefattar:

- hudrodnad eller utslag som nässelutslag, blåsor eller **och** kliande svullnader. ~~Vissa typer av hudutslag kan kräva sjukhusvård, speciellt om du även har irritation i munnen eller ögonen.~~
- onormal andning med väsande eller pipande ljud eller andningssvårigheter
- svullnad i ögonlock, läppar eller tunga
- muskel- eller ledsmärta
- kollaps eller tillfällig medvetslöshet (blackout).

ELLER

I sällsynta fall kan (upp till 1 av 1 000) personer få allvarliga allergiska reaktioner av <läkemedlets namn>. Tecken på allergiska reaktioner är:

- hudutslag (inklusive kliande och gropiga utslag). ~~En del hudutslag kan kräva sjukhusvård, speciellt om du också har ont i munnen/halsen eller ömmande ögon.~~
- ovanligt väsande andning eller andningsbesvär
- svullnad av ögonlock, läppar eller tunga
- muskel- eller ledsmärta
- kollaps eller tillfällig och plötslig minnesförlust.

→ Om du har några tecken på en allergisk reaktion, kontakta läkare omedelbart och ta inte några fler tabletter.

Allergiska reaktioner kan pågå under lång tid. Om din läkare har ordinerat något medel mot dina allergiska symtom, var noga med att fullfölja hela kuren.*

*Gråmarkerad text ingår inte i produktinformationen för alla läkemedel som innehåller bupropion.

En varning om SCAR som allvarliga biverkningar ska införas enligt följande (ny text understruken och i fetstil; borttagen text ~~genomstruken~~):

Allvarliga hudreaktioner

Sluta använda bupropion och uppsök omedelbart läkare om du märker något av följande symtom:

- <Frekvens som i nuvarande produktinformation (antingen sällsynta eller mycket sällsynta)>*: Röda, icke upphöjda, måltavleliknande eller runda fläckar på bålén, ofta med blåsor i mitten, hudavlossning, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnson syndrom).
- Ingen känd frekvens: Stora hudområden med blåsbildning och omfattande hudavlossning förekommer i en svår form av denna ovan beskrivna allvarliga hudreaktion (toxisk epidermal nekrolys).
- Ingen känd frekvens: Utbredda hudutslag, hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar (DRESS, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom). Detta uppkommer ofta med fördröjning (2-6 veckor efter behandlingsstart).
- Ingen känd frekvens: Utbredda röda, fjällande utslag med knölar under huden och blåsor tillsammans med feber. Symtomen uppkommer vanligen vid behandlingsstart (akut generaliserad exantematös pustulos).

*Frekvensen av SJS skiljer sig mellan olika produktinformationer för läkemedel som innehåller bupropion. Nuvarande angiven frekvens ska bibehållas i den uppdaterade produktinformationen.

All säkerhetsinformation om AGEP som för närvarande ingår ska tas bort från avsnitt 4.

Även SJS som övrig biverkning (t.ex. "Allvarliga utslag i munnen eller på andra delar av kroppen som kan vara livshotande") ska tas bort från avsnitt 4.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2025 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	2 november 2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	1 januari 2026