

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro ethosuximid byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje k **lékové reakci s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)** z literatury a ze spontánních hlášení, včetně 6 případů s těsnou časovou souvislostí, pozitivním vysazením nebo objevením příznaků po opětovném nasazení, se výbor PRAC domnívá, že mezi ethosuximidem a DRESS existuje příčinná souvislost. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující ethosuximid mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

S ohledem na dostupné údaje k **trombocytopenii** z literatury a spontánních hlášení, včetně 6 případů s těsnou časovou souvislostí, pozitivním vysazením nebo objevením příznaků po opětovném nasazení, považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi ethosuximidem a trombocytopenií za prokázaný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující ethosuximid mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ethosuximidu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících ethosuximid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem ethosuximidu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)>

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

[Pro SPC, která ještě nemají informace o daném tématu implementována, je třeba přidat následující upozornění:]

Těžké kožní reakce

Při léčbě ethosuximidem byly hlášeny závažné dermatologické reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) **a lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)**. SJS **a DRESS** mohou být fatální. Zdá se, že u pacientů je nejvyšší riziko těchto reakcí na počátku léčby, přičemž k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. Léčba ethosuximidem má být ukončena při prvním výskytu známek a příznaků těžkých kožních reakcí, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakékoli jiné známky hypersenzitivity.

- Bod 4.8

Souhrn bezpečnostního profilu

V souvislosti s léčbou ethosuximidem byly hlášeny těžké kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) **a lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)** (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

[Držitelé rozhodnutí o registraci, kteří již mají níže uvedené nežádoucí účinky v části 4.8 SPC uvedeny, mají zachovat vypočítanou frekvenci výskytu.]

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáň s frekvencí „není známo“:

Léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému s frekvencí „není známo“:

Trombocytopenie

Příbalová informace

- Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Upozornění a opatření

V souvislosti s léčbou přípravkem [název přípravku] byly hlášeny závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a **lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)**. **Pokud si všimnete některého z příznaků popsaných v bodě 4, přestaňte užívat přípravek [název přípravku] a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

- Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky

Přestaňte užívat přípravek [název přípravku] a ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete některého z následujících příznaků:

- Zarudlé skvrny na trupu, terčovitého nebo okrouhlého tvaru, často s puchýřkem uprostřed, olupování kůže, vřídky v ústech, v krku, v nose, na genitáliích a v očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom).
- **Rozšířená vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené mízní uzliny (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)).**

[Nežádoucí účinek má být uveden s frekvencí výskytu 'není známo'. Držitelé rozhodnutí o registraci, kteří již mají v příbalové informaci uvedeno podobné znění, mají zachovat vypočítanou frekvenci výskytu.]

Vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Změny v krvi (**snadnější tvorba modřin nebo krvácení**, horečka, bolest v krku, vřídky v ústech, únava, opakované infekce nebo infekce, které neodezní). Váš lékař Vám může k testování těchto účinků pravidelně odebírat vzorky krve.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	27/12/2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	25/02/2021