

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ethosuximid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)** aus der Literatur und Spontanberichten, die in 6 Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang sowie ein positives De-Challenge und/oder Re-Challenge aufweisen, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Ethosuximid und DRESS besteht. Der PRAC ist zu dem Schluss gelangt, dass die Produktinformation von Produkten, die Ethosuximid enthalten, entsprechend geändert werden soll.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu **Thrombozytopenie** aus der Literatur und Spontanberichten, die in 6 Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang sowie ein positives De-Challenge und/oder Re-Challenge aufweisen, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Ethosuximid und Thrombozytopenie für erwiesen. Der PRAC ist zu dem Schluss gelangt, dass die Produktinformation von Produkten, die Ethosuximid enthalten, entsprechend geändert werden soll.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ethosuximid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ethosuximid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ethosuximid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

*[In Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die noch keine Informationen zu dem Thema enthalten, sollen die folgenden Warnhinweise wie folgt eingefügt werden:]*

Schwere Hautreaktionen

Schwerwiegende dermatologische Reaktionen, einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**, wurden bei der Behandlung mit Ethosuximid berichtet. SJS **und DRESS** können tödlich sein. Das höchste Risiko für diese Reaktionen scheint für die Patienten in der frühen Phase der Therapie zu bestehen, da die Reaktion in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats einsetzt. Ethosuximid muss beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen, wie Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit, abgesetzt werden.

- Abschnitt 4.8

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCAR), einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**, wurden in Verbindung mit der Behandlung mit Ethosuximid berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

*[Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die die unten aufgeführten Nebenwirkungen bereits im Abschnitt 4.8 der Produktinformation aufgeführt haben, sollen die berechnete Häufigkeit beibehalten.]*

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

### **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

### **Thrombozytopenie**

## Packungsbeilage

- Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von [Produktname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms und der **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**, wurden in Verbindung mit der Behandlung mit [Produktname] berichtet. **Verwenden Sie [Produktname]**

**nicht mehr und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome bei sich feststellen.**

- Abschnitt 4 - Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Verwenden Sie [Produktname] nicht mehr und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich feststellen:

- Rötliche Flecken am Rumpf, die wie schießscheibenartige Hautflecken oder kreisförmig aussehen, oft mit Blasen in der Mitte, Hautabschälung, Geschwüre an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom).
- **Großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)).**

*[Die Nebenwirkung soll mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden. Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die in der Packungsbeilage bereits einen ähnlichem Wortlaut verwenden, sollen die berechnete Häufigkeit beibehalten.]*

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich feststellen:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Veränderungen in Ihrem Blut (**Blutergüsse oder höhere Blutungsneigung**), Fieber, Halsschmerzen, Mundgeschwüre, Müdigkeit, wiederholte Infektionen oder Infektionen, die nicht abklingen. Ihr Arzt nimmt Ihnen möglicherweise regelmäßig Blut ab, um Sie auf solche Wirkungen zu untersuchen.

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27.12.2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25.02.2021