

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR(s) concernant l'éthosuximide, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur **les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)** issues de la littérature et des rapports spontanés incluant dans 6 cas une forte relation chronologique, un dé-challenge positif et/ou re-challenge. Le PRAC considère qu'une relation de causalité entre l'éthosuximide et le DRESS est établie. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'éthosuximide devraient être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur les **thrombocytopénies** issues de la littérature et des rapports spontanés, incluant dans 6 cas une forte relation chronologique, un dé-challenge positif et/ou re-challenge. Le PRAC considère qu'une relation de causalité entre l'éthosuximide et la thrombocytopénie est établie. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'éthosuximide devraient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'éthosuximide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'éthosuximide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSURs, doit/doivent être modifié(es). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'éthosuximide sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

[Pour les RCP qui ne disposent pas encore d'informations sur le sujet, il convient d'ajouter l'avertissement suivant :]

Réactions cutanées sévères

Des réactions dermatologiques graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) **et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)**, ont été rapportées avec le traitement à l'éthosuximide. Le SJS **et les DRESS** peuvent être mortels. Les patients semblent être les plus exposés à ces réactions au début du traitement, l'apparition de la réaction se produisant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. L'éthosuximide doit être arrêté dès l'apparition des premiers signes et symptômes de réactions cutanées graves, telles qu'une éruption cutanée, des lésions des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité.

- Rubrique 4.8

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR), incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) **et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)** ont été rapportées en association avec le traitement à l'éthosuximide (voir rubrique 4.4).

Liste tabulaire des effets indésirables

[Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché qui ont déjà énuméré les effets indésirables ci-dessous dans la rubrique 4.8 des informations sur le produit doivent maintenir la fréquence calculée].

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous le SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané avec une fréquence "inconnue" :

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la rubrique SOC Affections hématologiques et du système lymphatique avec une fréquence "inconnue" :

Thrombocytopénie

Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit] ?

Avertissements, mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson **et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)**, ont été rapportées en association avec le traitement de [nom du produit]. **Cessez de prendre [nom du produit] et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes décrits à la rubrique 4.**

- Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Effets secondaires graves

Cessez de prendre [nom du produit] et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- Taches rougeâtres sur le buste, les taches sont en forme de cible ou de plaques circulaires comportant souvent des cloques en leur centre, décollement de la peau, des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces graves éruptions cutanées peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens-Johnson).
- **Éruption généralisée, température corporelle élevée et augmentation du volume des ganglions lymphatiques (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)).**

[La réaction indésirable doit être ajoutée avec une fréquence "inconnue". Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché dont la notice contient déjà une formulation similaire doivent maintenir la fréquence calculée]

Consultez un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

Inconnu (fréquence ne pouvant être estimée au vu des données disponibles) :

Changements d'ordre sanguin (**ecchymoses ou saignements plus fréquents**, fièvre, maux de gorge, ulcérations de la bouche, fatigue, infections répétées ou qui ne disparaissent pas). Votre médecin peut effectuer régulièrement des prélèvements sanguins pour vérifier ces effets.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de novembre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	27 décembre 2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	25 février 2021