

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ethosuximide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over **geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)** uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in 6 gevallen een nauw tijdsverband, een positieve 'dechallenge' en/of 'rechallenge', is het PRAC van mening dat er een oorzakelijk verband tussen ethosuximide en DRESS is vastgesteld. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die ethosuximide bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over **trombocytopenie** uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in 6 gevallen een nauw tijdsverband, een positieve 'dechallenge' en/of 'rechallenge', is het PRAC van mening dat er een oorzakelijk verband tussen ethosuximide en trombocytopenie is vastgesteld. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die ethosuximide bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ethosuximide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ethosuximide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die ethosuximide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

[Voor SmPC's die nog geen informatie over het onderwerp hebben, moet de volgende waarschuwing worden toegevoegd:]

Ernstige huidreacties

Ernstige dermatologische reacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) **en genesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**, zijn gemeld bij de behandeling met ethosuximide. SJS **en DRESS** kunnen fataal zijn. Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling, waarbij het begin van de reactie in de meeste gevallen binnen de eerste maand van de behandeling plaatsvindt. Ethosuximide moet worden stopgezet bij de eerste tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, slijmvlieslaesies of elk ander teken van overgevoeligheid.

- Rubriek 4.8

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) **en genesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)** zijn gemeld bij behandeling met ethosuximide (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

[VHB's die de onderstaande bijwerkingen al in de productinformatie in rubriek 4.8 hebben vermeld, dienen de berekende frequentie te handhaven].

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC Huid- en onderhuidaandoeningen met een frequentie "niet bekend" :

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder het SOC Bloed- en lymfesysteem aandoeningen met een frequentie "niet bekend":

Trombocytopenie

Bijsluiter

- Rubriek 2 - Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Er zijn ernstige huidreacties gemeld, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en **genesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**, bij behandeling met [productnaam]. **Stop met het gebruik van [productnaam] en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de klachten opmerkt die worden beschreven in rubriek 4.**

- Rubriek 4 - Mogelijke bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen

Stop met het gebruik van [productnaam] en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de volgende symptomen opmerkt:

- Roodachtige plekken op de romp, de plekken zijn als kringen of ronde vlekken, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren van de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige symptomen (Stevens-Johnson-syndroom).
- **Wijdverspreide uitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)).**

[De bijwerking moet worden toegevoegd met de frequentie 'niet bekend'. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen met soortgelijke bewoordingen die al in de bijsluiters zijn opgenomen, moeten de berekende frequentie handhaven]

Zoek medische hulp als u een van de volgende symptomen opmerkt:

Niet bekend (de frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens):

Veranderingen in uw bloed (**sneller blauwe plekken krijgen of bloeden**, koorts, keelpijn, mondzweren, vermoeidheid, herhaalde infecties of infecties die niet weggaan). Uw arts kan regelmatig bloedstalen nemen om op deze effecten te testen.

Bijlage III
Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	27 December 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	25 Februari 2021