

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru etosuximidă, concluziile științifice sunt următoarele:

Ținând cont de datele disponibile referitoare la **reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)** din literatura de specialitate și din raportările spontane, care au inclus în 6 cazuri o relație temporală strânsă cu administrarea, remiterea reacției adverse după întreruperea tratamentului („positive dechallenge”) și reapariția acesteia după reluarea tratamentului („positive rechallenge”), PRAC consideră că s-a stabilit o relație cauzală între etosuximidă și DRESS. PRAC a conchis că informațiile referitoare la medicamentele care conțin etosuximidă trebuie să fie modificate corespunzător.

Ținând cont de datele disponibile referitoare la **trombocitopenie** din literatura de specialitate și din raportările spontane, care au inclus în 6 cazuri o relație temporală strânsă cu administrarea, remiterea reacției adverse după întreruperea tratamentului („positive dechallenge”) și reapariția acesteia după reluarea tratamentului („positive rechallenge”), PRAC consideră că s-a stabilit o relație cauzală între etosuximidă și trombocitopenie. PRAC a conchis că informațiile referitoare la medicamentele care conțin etosuximidă trebuie să fie modificate corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru etosuximidă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin etosuximidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin etosuximidă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

[Pentru RCP-urile care nu conțin deja informații despre subiect, trebuie să fie adăugată următoarea atenționare, astfel]

Reacții cutanate severe

În asociere cu tratamentul cu etosuximidă au fost raportate reacții dermatologice grave, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) **și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)**. SSJ **și DRESS** pot duce la deces. Se pare că pacienții prezintă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții în stadiile incipiente ale terapiei, debutul reacției producându-se în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Administrarea etosuximidei trebuie să fie întreruptă la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, de exemplu erupție cutanată, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

- Pct. 4.8

Rezumatul profilului de siguranță

În asociere cu tratamentul cu etosuximidă au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) **și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)** (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

[DAPP care au inclus deja în listă reacțiile adverse de mai jos la pct. 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului trebuie să mențină frecvența calculată.]

Următoarea reacție adversă trebuie să fie adăugată la rubrica din clasificarea pe aparate, organe și sisteme „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” cu frecvența „frecvență necunoscută”:

Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Următoarea reacție adversă trebuie să fie adăugată la rubrica din clasificarea pe aparate, organe și sisteme „Tulburări hematologice și limfatice” cu frecvența „frecvență necunoscută”:

Trombocitopenie

Prospect

- Secțiunea 2 – Ce trebuie să știți înainte să utilizați [numele produsului]

Atenționări și precauții

În asociere cu tratamentul cu [numele produsului] au fost raportate reacții cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și **reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)**. **Nu mai utilizați [numele produsului] și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele descrise în secțiunea 4.**

- Secțiunea 4 – Reacții adverse posibile

Reacții adverse grave

Nu mai utilizați [numele produsului] și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- Porțiuni roșiatice pe trunchi, care sunt macule cu aspect de țintă sau formă circulară, frecvent cu vezicule centrale; desprinderea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții cutanate grave pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson).
- **Eruptie cutanată pe o suprafață mare a corpului, temperatură corporală crescută și mărirea în volum a ganglionilor limfatici [reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)].**

[Reacția adversă trebuie să fie adăugată cu frecvența „frecvență necunoscută”. DAPP care au inclus deja în prospect un text similar trebuie să mențină frecvența calculată]

Solicitați asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Modificări ale sângelui (**învinetire sau sângerare mai rapidă**, febră, durere în gât, ulceratii bucale, oboseală, infecții repetate sau infecții care nu se vindecă). Medicul dumneavoastră vă poate recolta cu regularitate probe de sânge pentru a testa aceste efecte.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din noiembrie 2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	27.11.2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	25.02.2021