

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 Ceftriaxon wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Während des Berichterstattungsintervalls gab es Spontan- und Literaturberichte über eine Reihe von Fällen der folgenden zwei Nebenwirkungen „Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen“ (DRESS) und „Jarisch-Herxheimer-Reaktion“ (JHR). Basierend auf der Stärke der Evidenz der Spontan- und Literaturberichte erscheint es hinreichend auf einen Kausalzusammenhang sowohl zwischen DRESS als auch JHR und der Anwendung von Ceftriaxon zu schließen. Daher soll in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ein Warnhinweis bezüglich des lebensbedrohlich oder tödlich verlaufenden DRESS aufgenommen werden, und zudem ein Hinweis um sicherzustellen, dass eine Antibiotika-Behandlung im Fall von Symptomen einer JHR nicht abgebrochen wird. Die Packungsbeilage von Arzneimitteln, die Ceftriaxon enthalten, soll entsprechend aktualisiert werden.

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 Ceftriaxon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ceftriaxon 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 Ceftriaxon 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

Die folgenden Warnhinweise sind aufzunehmen:

Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Ceftriaxon ist über schwere kutane Nebenwirkungen (Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)), welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet worden; die Häufigkeit dieser Ereignisse ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Jarisch-Herxheimer-Reaktion (JHR)

Bei einigen Patienten mit Spirochäteninfektionen kann kurz nach Beginn der Behandlung mit Ceftriaxon eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion (JHR) auftreten. Die JHR hat normalerweise einen selbstlimitierenden Verlauf oder kann symptomatisch behandelt werden. Bei Auftreten einer derartigen Reaktion soll die Antibiotika-Behandlung nicht abgebrochen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollen unter der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ eingefügt werden:

Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems: Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).)

Packungsbeilage

Abschnitt 2 - Was sollten Sie vor der Anwendung von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen X verabreicht wird, wenn:

- **bei Ihnen eine Kombination oder eines der folgenden Symptome auftritt oder aufgetreten ist: Ausschlag, gerötete Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen und Mund, Abschälen der Haut, hohes Fieber, grippeähnliche Symptome, erhöhte Spiegel der Leberenzyme, die bei Blutuntersuchungen festgestellt wurden und erhöhte Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutzellen (Eosinophilie) und vergrößerte Lymphknoten (Anzeichen schwerer Hautreaktionen, siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).**

Abschnitt 4 - Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Schwere Hautausschläge/**Hautreaktionen** (nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Wenn bei Ihnen ein schwerer Hautausschlag/eine schwere Hautreaktion auftritt, informieren Sie sofort einen Arzt.

Die Anzeichen können einschließen:

- ~~Die Anzeichen können~~ Einen schweren, sich schnell entwickelnden Ausschlag mit Blasen oder „Pellen“ der Haut und möglicherweise Blasen im Mund (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, auch bekannt als SJS und TEN).
- Eine Kombination oder eines der folgenden Symptome : großflächiger Ausschlag, hohes Fieber, erhöhte Spiegel der Leberenzyme, veränderte Blutwerte (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch bekannt als DRESS oder Hypersensitivitäts-Syndrom).
- Eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion , die zu Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Hautausschlag führt und die normalerweise selbstlimitierend ist. Sie tritt kurz nach Beginn der Anwendung von X zur Behandlung von Infektionen mit Spirochäten, wie zum Beispiel der Lyme-Krankheit, auf.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	17.03.2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	15.05.2019