

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 aux PSUR concernant la ceftriaxone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Pendant la période de référence, des cas issus de la notification spontanée et de la littérature ont été rapportés concernant les deux effets indésirables que sont le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS) et la réaction de Jarisch-Herxheimer (RJH). Sur la base des éléments disponibles issus de la notification spontanée et de la littérature, il est suffisant pour conclure à une relation de causalité à la fois entre le syndrome de DRESS et la réaction de Jarisch-Herxheimer avec l'utilisation de la ceftriaxone. Par conséquent, une mise en garde doit être ajoutée dans les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP concernant le syndrome de DRESS menaçant le pronostic vital ou entraîner le décès et aussi pour s'assurer que le traitement antibiotique ne soit pas interrompu en cas de symptômes de la réaction de Jarisch-Herxheimer. La notice des médicaments contenant de la ceftriaxone doit être mise à jour 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 la ceftriaxone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la ceftriaxone 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 PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant la ceftriaxone 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 Etats 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

Les mises en garde suivantes doivent être ajoutées :

Réactions d'hypersensibilité

Les réactions cutanées sévères (Syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de nécrolyse épidermique toxique de Lyell **et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès**, ont été rapportés **en lien avec un traitement par ceftriaxone** ; cependant, la fréquence de ces événements n'est pas connue (voir rubrique 4.8).

Réaction de Jarisch-Herxheimer (RJH)

Certains patients ayant une infection à spirochètes peuvent présenter une réaction de Jarisch-Herxheimer (RJH) peu de temps après le début du traitement par la ceftriaxone. La RJH se résout habituellement spontanément ou peut être traitée par un traitement symptomatique. Le traitement antibiotique ne doit pas être interrompu si cette réaction se produit.

- Rubrique 4.8

Le ou les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans le système organe-classe (SOC)

Affection de la peau et du tissu sous-cutané avec une fréquence « inconnue » **réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)**

Affections du système immunitaire : réaction de Jarisch-Herxheimer (fréquence inconnue) (voir rubrique 4.4)

Notice

Rubrique 2 – Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ceftriaxone ?

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser ceftriaxone si :

- **Vous présentez ou avez déjà présenté une association des symptômes suivants : éruption cutanée, rougeurs, cloques au niveau des lèvres, des yeux et de la bouche, peau qui pèle, fièvre élevée, symptômes pseudo-grippaux, augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans les tests sanguins et augmentation d'un type de globules blancs (éosinophilie) et un gonflement des ganglions lymphatiques (signes de réactions cutanées sévères, voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).**

Rubrique 4 – Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Réactions cutanées sévères (inconnue, la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Si vous avez une éruption cutanée grave, consultez immédiatement un médecin.

Les signes peuvent inclure :

- Une éruption cutanée sévère qui se développe rapidement, avec une formation de cloques ou la peau qui pèle et éventuellement des cloques dans la bouche (**syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET)**).
- **Une association des symptômes suivants : éruption cutanée étendue, température corporelle élevée, élévation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan sanguin (éosinophilie), gonflement des ganglions lymphatiques et une atteinte d'autres organes (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie).**

- Réaction de Jarisch-Herxheimer qui provoque fièvre, frissons, maux de tête, douleurs musculaires et éruptions cutanées qui se résolvent généralement spontanément. Cela se produit peu de temps après le début du traitement par ceftriaxone pour des infections à spirochètes comme la maladie de Lyme.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	30 Janvier 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	17 Mars 2019
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):	15 Mai 2019