

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per ceftriaxone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Durante il periodo di segnalazione sono state riportate osservazioni spontanee e diversi casi in letteratura sia di reazione avversa da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sia di reazione di Jarish-Herxheimer (JHR). Sulla base della solidità delle evidenze emerse dalle segnalazioni spontanee e dalla letteratura, si può concludere che esista una relazione causale tra entrambe le reazioni, DRESS e JHR e l'uso di ceftriaxone. È quindi necessario aggiungere un'avvertenza ai paragrafi 4.4 e 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto in relazione alla sindrome DRESS potenzialmente letale o letale, e per garantire che il trattamento antibiotico non sia interrotto in presenza di sintomi di JHR. Il foglio illustrativo dei prodotti medicinali contenenti ceftriaxone deve essere aggiornato di conseguenza.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ceftriaxone, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i ceftriaxone sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Per i medicinali contenenti ceftriaxone autorizzati nell'unione Europea o che saranno oggetto di future richieste di autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri coinvolti in tali procedure e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, tengano nella dovuta considerazione il presente parere.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Si devono aggiungere le seguenti avvertenze:

Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di Lyell/necrolisi epidermica tossica e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)), che possono essere potenzialmente letali o letali, sono state osservate in associazione al trattamento con ceftriaxone; la frequenza di tali eventi non è tuttavia nota (vedere paragrafo 4.8).

Reazione di Jarisch-Herxheimer (JHR)

Alcuni pazienti con infezioni da spirochete potrebbero manifestare una reazione di Jarisch-Herxheimer (JHR) poco dopo l'avvio del trattamento con ceftriaxone. La JHR è generalmente una condizione autolimitante o che può essere gestita mediante trattamento sintomatico. Se si manifesta questa reazione, il trattamento antibiotico non deve essere interrotto.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nella classificazione per sistemi e organi (SOC) “Patologie della cute e tessuto sottocutaneo”, con frequenza “non nota”: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario: Reazione di Jarisch-Herxheimer (frequenza non nota) (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di usare ceftriaxone

Informi il medico o il farmacista o l'infermiere prima che le sia somministrato <medicinale> se:

- **Manifesta o ha manifestato in passato una qualsiasi combinazione dei seguenti sintomi: eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, esfoliazione della pelle, febbre alta, sintomi simil-influenzali, aumento dei livelli degli enzimi epatici rilevabili negli esami del sangue e aumento di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) e ingrossamento dei linfonodi (segni di gravi reazioni cutanee, vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).**

Paragrafo 4 – Possibili effetti indesiderati

Gravi reazioni cutanee (non nota, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Se sviluppa una reazione cutanea grave, informi subito un medico.

I segni possono includere:

- Grave eruzione cutanea che si sviluppa rapidamente, con formazione di vesciche o desquamazione della pelle e possibile formazione di vesciche in bocca (**sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, note anche con le sigle SJS e TEN**).
- **Una qualsiasi combinazione dei seguenti sintomi: eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata, aumento degli enzimi epatici, anomalie negli esami del sangue (eosinofilia), linfonodi ingrossati e coinvolgimento di altri organi del corpo (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, nota anche con la sigla DRESS o sindrome da ipersensibilità a un farmaco).**
- **Reazione di Jarisch-Herxheimer, che può provocare febbre, brividi, mal di testa, dolore muscolare ed eruzione cutanea, che tende generalmente a risolversi in modo spontaneo. Tali sintomi si verificano poco dopo aver iniziato il trattamento con <...> per trattare infezioni da spirochete come la malattia di Lyme.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	30 gennaio 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	17 marzo 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	15 maggio 2019