

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**  
**G-CEFTRIA 1G Poudre pour solution injectable**  
Ceftriaxone (sous forme de Ceftriaxone sodique)

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**G-CEFTRIA 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV)**

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un flacon de poudre contient 1 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable (IV).

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques**

G-Ceftria est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né à terme (à partir de la naissance) :

- Méningite bactérienne
- Pneumonie communautaire
- Pneumonie nosocomiale
- Otite moyenne aiguë
- Infections intra-abdominales
- Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
- Infections des os et des articulations
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Gonorrhée
- Syphilis

G-Ceftria peut être utilisé :

- Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.
- Dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours.
- En prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire.
- Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.
- Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

G-Ceftria doit être co-administré avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

**4.2. Posologie et mode d'administration**

L'ensemble de l'information relative aux posologies de la spécialité -ceftria IV ou IM est mentionné dans cette rubrique. Il importe de toujours se référer à l'information pertinente en fonction de la dose et de la voie d'administration utilisés.

**Posologie**

La dose dépend de la sévérité, de la sensibilité bactérienne, du site et du type d'infection, ainsi que de l'âge et de la fonction hépatique et rénale du patient.

Les doses recommandées dans les tableaux qui suivent correspondent aux doses généralement recommandées dans les indications mentionnées ci-dessous. Dans les cas particulièrement sévères, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

*Adultes et enfants de plus de 12 ans ( $\geq 50$  kg)*

| Dose de ceftriaxone* | Fréquence d'administration** | Indications                                                                              |
|----------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-2 g                | Une fois par jour            | Pneumonie communautaire                                                                  |
|                      |                              | Poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive                             |
|                      |                              | Infections intra-abdominales                                                             |
|                      |                              | Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)                                 |
| 2 g                  | Une fois par jour            | Pneumonie nosocomiale                                                                    |
|                      |                              | Infections compliquées de la peau et des tissus mous.                                    |
|                      |                              | Infections des os et des articulations                                                   |
| 2-4 g                | Une fois par jour            | Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée |
|                      |                              | Endocardite bactérienne                                                                  |
|                      |                              | Méningite bactérienne                                                                    |

\*En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

\*\*Une administration deux fois par jour (toutes les 12h) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

#### **Indications pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ( $\geq 50$ kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :**

##### *Otite moyenne aiguë*

Il est possible d'administrer une seule dose de 1 à 2 g de G-Ceftria par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 1 à 2 g par jour pendant 3 jours par voie intramusculaire en cas de symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.

##### *Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire*

Dose pré-opératoire unique de 2 g.

##### *Gonorrhée*

Dose unique de 500 mg par voie intramusculaire.

##### *Syphilis*

Les doses généralement recommandées sont de 500 mg à 1 g une fois par jour, portées à 2 g une fois par jour en cas de neurosyphilis, pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

##### *Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [Stade II] et phase tardive [Stade III])*

2 g une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

#### **Durée du traitement**

La durée du traitement dépend de l'évolution de la pathologie. Comme pour tout traitement antibiotique, l'administration de ceftriaxone doit être poursuivie 48 à 72 heures après la disparition de la fièvre chez le patient ou après l'obtention de l'éradication bactérienne.

##### *Patients âgés*

Il n'est pas nécessaire de modifier les doses recommandées chez le patient âgé, à condition que les fonctions rénale et hépatique soient satisfaisantes.

##### *Patients insuffisants hépatiques*

Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, à condition que la fonction rénale ne soit pas altérée.

Aucune donnée issue d'études n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Patients insuffisants rénaux*

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de ceftriaxone en cas d'insuffisance rénale, à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. En cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la dose de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g par jour.

Les patients sous dialyse ne nécessitent pas de dose supplémentaire suite à la dialyse. La ceftriaxone n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ni par hémodialyse. Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est recommandée.

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sévères*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique sévères, une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

### **Mode d'administration**

G-Ceftria peut être administré par perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes (voie à privilégier) ou par injection intraveineuse lente pendant 5 minutes. L'injection intraveineuse intermittente doit être administrée pendant 5 minutes, de préférence dans les veines de plus gros calibre. Les doses administrées par voie intraveineuse de 50 mg/kg ou plus, chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans, doivent être administrées en perfusion. Chez les nouveau-nés, les doses administrées par voie intraveineuse doivent être injectées pendant 60 minutes afin de réduire le risque possible d'encéphalopathie bilirubinique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'administration intramusculaire doit être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient. Pour des doses supérieures à 2 g, la voie intraveineuse doit être utilisée.

Si une administration par voie intra-musculaire est envisagée, se référer à l'information relative aux présentations destinées à cette voie dans le résumé des caractéristiques de schéma commun.

La ceftriaxone est contre-indiquée chez le nouveau-né ( $\leq 28$  jours) ayant besoin (ou risquant d'avoir besoin) d'un traitement par des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium telle les poches de nutrition parentérale, en raison du risque de précipitation de ceftriaxone calcique (voir rubrique 4.3).

Les diluants contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) ne doivent pas être utilisés pour la reconstitution des flacons de ceftriaxone, ni pour la dilution d'un flacon reconstitué pour administration intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. Une précipitation de ceftriaxone calcique peut aussi se produire lorsque la ceftriaxone est mélangée avec des solutions contenant du calcium dans la même voie d'administration intraveineuse. C'est pourquoi la ceftriaxone et les solutions contenant du calcium ne doivent pas être mélangées ou administrées simultanément (voir rubriques 4.3, 4.4 et 6.2).

Pour la prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire, la ceftriaxone doit être administrée 30 à 90 minutes avant la chirurgie.

Pour prendre connaissance des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3. Contre-indications**

· Hypersensibilité à la ceftriaxone, à une autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

· Antécédent d'hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique) à une autre classe d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes). La ceftriaxone est contre-indiquée dans les cas suivants :

· Nouveau-nés prématurés jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique)\*

· Nouveau-nés à terme (jusqu'à 28 jours) :

o en cas d'hyperbilirubinémie, d'ictère, ou d'hypoalbuminémie ou d'acidose, en raison du risque de modification de la liaison de la bilirubine\*

o s'ils ont besoin (ou risquent d'avoir besoin) d'un traitement par calcium administré par voie intraveineuse ou de perfusions de solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation d'un sel calcique de ceftriaxone (voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.2).

\*Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine, ce qui entraîne un risque possible d'encéphalopathie bilirubinique chez ces patients.

Les solutions de ceftriaxone contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

Lorsque le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, les contre-indications à la lidocaïne doivent être respectées avant d'envisager une administration par injection intramusculaire de ceftriaxone (voir rubrique 4.4). Consulter les informations fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne, avec une attention particulière aux contre-indications.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Réactions d'hypersensibilité**

Comme avec tous les antibactériens de la famille des bêtalactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées (voir rubrique 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, le traitement par la ceftriaxone doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être instaurées. Avant de commencer le traitement, il convient de déterminer si le patient a un antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère à la ceftriaxone, à d'autres céphalosporines ou à un autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Il convient d'être prudent en cas d'administration de la ceftriaxone à des patients présentant un antécédent de réaction d'hypersensibilité non sévère à d'autres bêta-lactamines.

Des réactions indésirables cutanées sévères (syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell/nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportées ; toutefois la fréquence de ces événements n'est pas connue (voir rubrique 4.8).

##### **Interaction avec les produits contenant du calcium**

Des cas de réactions fatales, avec présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme âgés de moins d'un mois, ont été décrits. Au moins un de ces nouveau-nés avait reçu de la ceftriaxone et du calcium à des périodes d'administration différentes et par des voies intraveineuses séparées. Les données scientifiques disponibles ne mentionnent aucun cas de précipitation intravasculaire confirmée chez des patients autres que des nouveau-nés, traités par la ceftriaxone, et des solutions ou d'autres produits contenant du calcium. Des études *in vitro* ont démontré que le risque de précipitation de la ceftriaxone calcique est accru chez le nouveau-né comparativement aux autres groupes d'âge.

Quel que soit l'âge du patient, la ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, même par des tubulures de perfusion ou sur des sites de perfusion différents. Cependant, chez les patients âgés de plus de 28 jours, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées séquentiellement de manière consécutive, à condition d'utiliser des tubulures de perfusion sur des sites différents ou à condition que les tubulures de perfusion soient changées ou soigneusement rincées entre les perfusions à l'aide de solution saline physiologique, ce qui permettra ainsi d'éviter toute précipitation. Pour les patients nécessitant l'administration par perfusion continue d'une nutrition parentérale totale (NPT) contenant du calcium, les professionnels de santé pourraient envisager le recours à d'autres traitements antibactériens qui ne présentent pas le même risque de précipitation. Si l'utilisation de la ceftriaxone est considérée comme indispensable chez les patients ayant besoin d'une nutrition parentérale continue, les solutions de NPT et la ceftriaxone peuvent être administrées simultanément, toutefois via des tubulures de perfusion différentes placées sur des sites différents. Autrement, la perfusion de la solution pour NPT peut aussi être arrêtée pendant la durée de perfusion de la ceftriaxone et les tubulures de perfusion rincées entre chaque administration de solutions (voir rubriques 4.3, 4.8, 5.2 et 6.2).

##### **Population pédiatrique**

Le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité de G-Ceftria chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants ont été établies pour les doses mentionnées aux rubriques Posologie et Mode d'administration (voir rubrique 4.2). Des études ont montré que la ceftriaxone, comme certaines autres céphalosporines, peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique.

Rocéphine est contre-indiqué chez les prématurés et chez les nouveau-nés à terme à risque de développer une encéphalopathie bilirubinique (voir rubrique 4.3).

**Anémie hémolytique à médiation immunitaire**

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, incluant G-ceftria (voir rubrique 4.8). Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés pendant le traitement par G-ceftria, chez des adultes et chez des enfants.

Si un patient développe une anémie sous ceftriaxone, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la ceftriaxone arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie.

**Traitement à long terme**

Pendant un traitement prolongé, il convient de réaliser une numération formule sanguine à intervalles réguliers.

**Colite/Prolifération en excès de micro-organismes non sensibles**

Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris la ceftriaxone avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant et après l'administration de ceftriaxone (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par la ceftriaxone et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Des surinfections par des micro-organismes non sensibles peuvent survenir, comme avec tout agent antibactérien.

**Insuffisances hépatique et rénale sévères**

En cas d'insuffisances hépatique et rénale sévères, il est conseillé de procéder à une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

**Interférence sur les tests de sérologie**

Une interférence sur les tests de Coombs peut survenir, G-Ceftria pouvant entraîner des faux-positifs. G-ceftria peut aussi entraîner des faux-positifs pour les tests de galactosémie (voir rubrique 4.8). Les méthodes non-enzymatiques de dosage du glucose urinaire peuvent donner lieu à des faux-positifs. Le dosage du glucose urinaire doit être réalisé par une méthode enzymatique lors d'un traitement par Rocéphine (voir rubrique 4.8).

La présence de ceftriaxone peut faussement abaisser les valeurs de glycémie sanguine obtenues avec certains appareils de mesure de glycémie. Veuillez-vous référer aux instructions d'utilisation de chaque appareil. Des méthodes alternatives de mesure peuvent être utilisées si nécessaire.

**Sodium**

Chaque gramme de G-Ceftriae contient 3,6 mmol de sodium. Cette information doit être prise en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sel.

**Spectre d'activité antibactérienne**

Le spectre d'activité antibactérienne de la ceftriaxone est limité, et la ceftriaxone peut ne pas être adaptée à une monothérapie pour le traitement de certains types d'infection sauf en cas de documentation de l'agent pathogène (voir rubrique 4.2). En cas d'infections polymicrobiennes, lorsque les agents pathogènes suspectés peuvent être résistants à la ceftriaxone, la co-administration d'un antibiotique doit être envisagée.

**Utilisation de la lidocaïne (uniquement pour la voie IM)**

La solution de lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

Si le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, l'utilisation des solutions de ceftriaxone contenant ce solvant doit être uniquement réservée à l'injection intramusculaire. Il conviendra avant utilisation de tenir compte des contre-indications à la lidocaïne, des mises en garde et autres informations importantes mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne (voir rubrique 4.3).

**Lithiase biliaire**

Si des ombres sont observées à l'échographie, la possibilité d'une présence de précipités de ceftriaxone calcique doit être envisagée. Des ombres, interprétées par erreur comme étant des calculs biliaires, ont été détectées lors d'échographie de la vésicule et ont été observées plus fréquemment à des doses de ceftriaxone allant de 1 g par jour ou plus. Il convient d'être particulièrement prudent dans

la population pédiatrique. Ces précipités disparaissent après l'arrêt du traitement par la ceftriaxone. Rarement, les précipités de ceftriaxone calcique ont été associés à des symptômes. En cas de symptômes, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé et l'arrêt du traitement par la ceftriaxone doit être envisagé par le médecin, sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque (voir rubrique 4.8).

#### **Stase biliaire**

Des cas de pancréatite pouvant être due à une obstruction biliaire ont été rapportés chez des patients traités par G-Ceftria (voir rubrique 4.8). La plupart des patients présentaient des facteurs de risque de stase biliaire et de boue biliaire, par exemple un traitement lourd antérieur, une pathologie sévère et une nutrition parentérale totale. On ne peut exclure l'existence d'un élément déclenchant ou d'un cofacteur de précipitation biliaire liée à G-Ceftria.

#### **Lithiase rénale**

Des cas de lithiase rénale ont été rapportés et se sont avérés réversibles à l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.8). Dans certains cas symptomatiques, une échographie doit être réalisée. Chez les patients présentant un antécédent de lithiase rénale ou une hypercalciurie, l'utilisation doit être envisagée par le médecin sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les diluants contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) ne doivent pas être utilisés pour la reconstitution des flacons de Rocéphine, ou pour la dilution d'un flacon reconstitué pour administration intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. Une précipitation de ceftriaxone calcique peut aussi se produire lorsque la ceftriaxone est mélangée avec des solutions contenant du calcium dans la même voie d'administration intraveineuse. La ceftriaxone ne doit pas être administrée en même temps que des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium, telles les poches de nutrition parentérale, dans un site d'injection en Y. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées de manière consécutive si les tubulures de perfusion sont soigneusement rincées entre chaque perfusion en utilisant une solution compatible. Des études menées *in vitro* sur du plasma adulte et néonatal issu du sang de cordon ombilical ont démontré que les nouveau-nés présentent un risque accru de précipitation de ceftriaxone calcique (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 6.2).

Une utilisation concomitante avec des anticoagulants oraux peut augmenter l'effet des anti-vitamines K et le risque de saignement. Il est recommandé de contrôler régulièrement l'International Normalized Ratio (INR) et la posologie des anti-vitamines K doit être ajustée en conséquence, pendant et après le traitement par la ceftriaxone (voir rubrique 4.8).

Les éléments de preuve d'une augmentation potentielle de la toxicité rénale des aminosides utilisés en même temps que les céphalosporines sont contradictoires. Dans ces cas, il convient de respecter étroitement les recommandations de surveillance des concentrations d'aminoside (et de la fonction rénale) en pratique clinique.

Dans une étude *in vitro*, des effets antagonistes ont été observés lors de l'association du chloramphénicol et de la ceftriaxone. On ne connaît pas la pertinence clinique de cette observation.

Aucune interaction n'a été rapportée entre la ceftriaxone et des produits contenant du calcium administrés par voie orale, ni entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et des produits contenant du calcium (administrés par voie intraveineuse ou orale).

Chez les patients traités par la ceftriaxone, les résultats du test de Coombs peuvent se révéler être des faux-positifs.

La ceftriaxone, comme d'autres antibiotiques, peut entraîner des faux-positifs pour les tests de galactosémie.

De la même manière, les méthodes non-enzymatiques de dosage du glucose urinaire peuvent donner des faux-positifs. C'est pourquoi le dosage du glucose urinaire doit être réalisé par une méthode enzymatique pendant un traitement par la ceftriaxone.

Aucune atteinte de la fonction rénale n'a été observée après administration concomitante de doses élevées de ceftriaxone et de diurétiques puissants (par exemple furosémide).

L'administration simultanée de probénécide ne réduit pas l'élimination de la ceftriaxone.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

La ceftriaxone passe la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de la ceftriaxone chez la femme enceinte sont limitées. Les études portant sur des animaux ne révèlent aucun effet néfaste direct ou indirect sur le développement embryonnaire/fœtal, périnatal ou post-natal (voir rubrique 5.3). L'administration de la ceftriaxone pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, doit être envisagée uniquement si le bénéfice est supérieur au risque.

##### **Allaitement**

La ceftriaxone est excrétée en faibles concentrations dans le lait maternel mais à des doses thérapeutiques, elle ne devrait avoir aucun effet sur le nourrisson allaité. Toutefois, le risque de diarrhée et d'infection fongique des membranes muqueuses ne peut être écarté. La possibilité d'une sensibilisation doit aussi être prise en compte. Il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/s'abstenir de traiter par la ceftriaxone, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement antibiotique pour la mère.

##### **Fertilité**

Des études sur la reproduction n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Pendant le traitement par la ceftriaxone, des effets indésirables (par exemple étourdissements), susceptibles d'affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec la ceftriaxone sont : éosinophilie, leucopénie, thrombopénie, diarrhées, éruption cutanée et augmentation des enzymes hépatiques.

Les données utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables liés à la ceftriaxone sont issues d'essais cliniques.

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Indéterminée (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence)

| <b>Classe de système d'organe</b>                   | <b>Fréquent</b>                            | <b>Peu fréquent</b>                         | <b>Rare</b>                           | <b>Fréquence indéterminée<sup>a</sup></b>                                                                  |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                          |                                            | Infection fongique génitale                 | Colite pseudomembraneuse <sup>b</sup> | Surinfection <sup>b</sup>                                                                                  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Éosinophilie<br>Leucopénie<br>Thrombopénie | Granulocytopénie<br>Anémie<br>Coagulopathie |                                       | Anémie hémolytique <sup>b</sup><br>Agranulocytose                                                          |
| Affections du système immunitaire                   |                                            |                                             |                                       | Choc anaphylactique<br>Réaction anaphylactique<br>Réaction anaphylactoïde<br>Hypersensibilité <sup>b</sup> |
| Affections du système                               |                                            | Céphalées<br>Étourdissement                 |                                       | Convulsion                                                                                                 |

| Classe de système d'organe                              | Fréquent                               | Peu fréquent                                       | Rare                    | Fréquence indéterminée <sup>a</sup>                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nerveux                                                 |                                        |                                                    |                         |                                                                                                                                                                             |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe                |                                        |                                                    |                         | Vertige                                                                                                                                                                     |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  |                                        |                                                    | Bronchospasme           |                                                                                                                                                                             |
| Affections gastro-intestinales                          | Diarrhée <sup>b</sup><br>Selles molles | Nausées<br>Vomissements                            |                         | Pancréatite <sup>b</sup><br>Stomatite<br>Glossite                                                                                                                           |
| Affections hépatobiliaires                              | Augmentation des enzymes hépatiques    |                                                    |                         | Précipitation dans la vésicule biliaire <sup>b</sup><br>Ictère nucléaire néonatal                                                                                           |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Eruption cutanée                       | Prurit                                             | Urticaire               | Syndrome de Stevens-Johnson <sup>b</sup><br>Nécrolyse épidermique toxique <sup>b</sup><br>Érythème polymorphe<br>Pustulose exanthématique aiguë généralisée                 |
| Affections du rein et des voies urinaires               |                                        |                                                    | Hématurie<br>Glycosurie | Oligurie<br>Précipitation rénale (réversible)                                                                                                                               |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration |                                        | Phlébite<br>Douleur au site d'injection<br>Pyrexie | Œdème<br>Frissons       |                                                                                                                                                                             |
| Investigations                                          |                                        | Augmentation de la créatinine sanguine             |                         | Test de Coombs faux-positif <sup>b</sup><br>Test de galactosémie faux-positif <sup>b</sup><br>Faux-positifs aux méthodes non enzymatiques de dosage du glucose <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> D'après les cas rapportés depuis la commercialisation. Compte tenu que ces réactions sont rapportées sur la base de la déclaration spontanée et sont survenues dans une population de taille incertaine, il

n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence, qui par conséquent est catégorisée comme indéterminée.

<sup>b</sup> Voir rubrique 4.4

*Description de certains effets indésirables*

#### **Infections et infestations**

Les cas de diarrhées déclarées après l'utilisation de la ceftriaxone peuvent être liés à *Clostridium difficile*. Un traitement hydro-électrolytique approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4).

#### **Précipitation de sels calciques de ceftriaxone**

Rarement, des réactions indésirables sévères et dans certains cas fatales, ont été déclarées chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme (de moins de 28 jours) ayant été traités par ceftriaxone et calcium par voie intraveineuse. Des précipités de sels calciques de ceftriaxone ont été observés post-mortem dans les poumons et les reins. Le risque élevé de précipitation chez le nouveau-né est lié à leur faible volémie et à une demi-vie plus longue de la ceftriaxone comparativement à l'adulte (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Des cas de précipitation de la ceftriaxone dans le tractus urinaire ont été rapportés, principalement chez des enfants traités par des doses élevées (par exemple  $\geq 80$  mg/kg/jour ou des doses totales dépassant 10 grammes) et présentant des facteurs de risque (par exemple déshydratation ou alitement). Cet événement peut être asymptomatique ou symptomatique et peut entraîner une obstruction urétérale ou une insuffisance rénale aigue postrénale, mais il est habituellement réversible lors de l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

Une précipitation de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire a été observée, principalement chez des patients traités à des doses supérieures à la dose standard recommandée. Chez l'enfant, des études prospectives ont montré une incidence variable de précipitation lors de l'administration intraveineuse, supérieure à 30 % dans certaines études. L'incidence semble être moins élevée en cas de perfusion lente (en 20 à 30 minutes). Cet effet est habituellement asymptomatique mais les précipitations ont été accompagnées dans de rares cas de symptômes cliniques tels que des douleurs, des nausées et des vomissements. Dans ces cas, un traitement symptomatique est recommandé. La précipitation est habituellement réversible à l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

#### **Déclaration des réactions indésirables suspectées**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage, les symptômes de nausées, vomissements et diarrhées peuvent survenir. Il n'est pas possible de réduire les concentrations de ceftriaxone par hémodialyse ni par dialyse péritonéale. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement du surdosage sera symptomatique.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : antibactérien à usage systémique, céphalosporines de troisième génération, code ATC : J01DD04.**

#### **Mécanisme d'action**

La ceftriaxone inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne après fixation aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP), ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse (du peptidoglycane) de la paroi cellulaire, et conduit à la lyse et la mort de la cellule bactérienne.

#### **Résistance**

La résistance bactérienne à la ceftriaxone peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- hydrolyse par les bêta-lactamases, incluant les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases et les enzymes Amp C, qui peuvent être induites ou dé-réprimées de manière stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif ;

- diminution de l'affinité de la protéine de liaison de la pénicilline pour la ceftriaxone ;
- imperméabilité de la membrane externe des organismes à Gram négatif ;
- pompes à efflux bactériennes.

### **Concentrations critiques**

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST,) sont les suivantes :

| Agent pathogène                                     | Test de dilution<br>(CMI, mg/l) |           |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------|
|                                                     | Sensible                        | Résistant |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                           | ≤ 1                             | > 2       |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                          | a.                              | a.        |
| <i>Streptococcus spp.</i><br>(Groupes A, B, C et G) | b.                              | b.        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                     | ≤ 0,5 <sup>c</sup> .            | > 2       |
| Streptocoques du groupe <i>Viridans</i>             | ≤ 0,5                           | > 0,5     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                       | ≤ 0,12 <sup>c</sup> .           | > 0,12    |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                        | ≤ 1                             | > 2       |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                        | ≤ 0,12                          | > 0,12    |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                       | ≤ 0,12 <sup>c</sup> .           | > 0,12    |
| Concentrations critiques non liées à l'espèce       | ≤ 1 <sup>d</sup> .              | > 2       |

a. Sensibilité déduite de la sensibilité à la céfoxitine.

b. Sensibilité déduite de la sensibilité à la pénicilline.

c. Les isolats présentant une CMI de ceftriaxone supérieure à la concentration critique Sensible sont rares et, s'ils sont détectés, doivent être re-testés ; s'ils sont confirmés, ils doivent être envoyés à un laboratoire de référence.

d. Les valeurs critiques sont applicables pour une dose quotidienne intraveineuse de 1 g x 1 et pour une dose élevée d'au moins 2 g x 1.

### **Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques**

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt de la ceftriaxone dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

| <b>Espèces habituellement sensibles</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Aérobies à Gram positif</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline) <sup>f</sup><br>Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méticilline) <sup>f</sup><br><i>Streptococcus pyogenes</i> (groupe A)<br><i>Streptococcus agalactiae</i> (groupe B)<br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>Streptocoques du groupe <i>Viridans</i><br><u>Aérobies à Gram négatif</u><br><i>Borrelia burgdorferi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Haemophilus parainfluenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i><br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Providencia spp</i><br><i>Treponema pallidum</i> |
| <b>Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Aérobies à Gram positif*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>Aérobies à Gram négatif*Citrobacter freundii**Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae**Escherichia coli*<sup>%</sup>*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>*Morganella morganii**Proteus vulgaris**Serratia marcescens*Anaérobies*Bacteroides spp.**Fusobacterium spp.**Peptostreptococcus spp.**Clostridium perfringens***Espèces naturellement résistantes**Aérobies à Gram positif*Enterococcus spp**Listeria monocytogenes*Aérobies à Gram négatif*Acinetobacter baumannii**Pseudomonas aeruginosa**Stenotrophomonas maltophilia*Anaérobies*Clostridium difficile*Autres*Chlamydia spp.**Chlamydophila spp.**Mycoplasma spp.**Legionella spp.**Ureaplasma urealyticum*

£ Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont aussi résistants à la ceftriaxone.

+ Taux de résistance > 50 % dans au moins une région.

% Les souches productrices de BLSE sont toujours résistantes.

**5.2. Propriétés pharmacocinétiques****Absorption**

Après administration intraveineuse en bolus de 500 mg et de 1 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ceftriaxone sont d'environ 120 et 200 mg/l respectivement.

Après perfusion intraveineuse de 500 mg, de 1 g et de 2 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques de ceftriaxone sont d'environ 80, 150 et 250 mg/l respectivement.

**Distribution**

Le volume de distribution de la ceftriaxone est de 7 à 12 l. Des concentrations nettement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices de la plupart des agents pathogènes pertinents sont détectables dans les tissus, incluant le poumon, le cœur, les voies biliaires, le foie, les amygdales, l'oreille moyenne, les muqueuses nasales et l'os, ainsi que dans les liquides céphalo-rachidien, pleural, prostatique et synovial.

On observe une augmentation de 8 à 15 % de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne en cas d'administration répétée ; l'état d'équilibre est atteint dans la plupart des cas en 48 à 72 heures, selon la voie d'administration.

**Pénétration dans des tissus particuliers**

La ceftriaxone pénètre dans les méninges. La pénétration est plus importante lorsque les méninges sont inflammées. D'après les données publiées, les concentrations maximales moyennes de ceftriaxone dans le LCR des patients atteints d'une méningite bactérienne peuvent atteindre 25 % des taux plasmatiques, contre 2 % chez les patients ne présentant pas d'inflammation des méninges. Les concentrations maximales de ceftriaxone dans le LCR sont atteintes environ 4 à 6 heures après injection intraveineuse. La ceftriaxone traverse la barrière placentaire et elle est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations (voir rubriques 4.6).

#### **Fixation protéique**

La liaison de la ceftriaxone à l'albumine est réversible. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 % pour des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l. La fixation est saturable et la fraction liée diminue lorsque la concentration augmente (jusqu'à 85 % à une concentration plasmatique de 300 mg/l).

#### **Métabolisme**

La ceftriaxone n'est pas métabolisée systématiquement, mais elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale.

#### **Élimination**

La clairance plasmatique de la ceftriaxone totale (fraction liée et non liée) est de 10 à 22 ml/min. Sa clairance rénale est de 5 à 12 ml/min. 50 à 60 % de la ceftriaxone est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, principalement par filtration glomérulaire, et 40 à 50 % est excrétée sous forme inchangée dans la bile. La demi-vie d'élimination de la ceftriaxone totale chez l'adulte est d'environ 8 heures.

#### **Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique**

Chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que faiblement altérée : la demi-vie est légèrement augmentée (égale à moins du double), même chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Cette augmentation relativement modeste de la demi-vie dans l'insuffisance rénale s'explique par une augmentation compensatoire de la clairance non rénale résultant d'une diminution de la fixation protéique et correspondant à une augmentation de la clairance non rénale de la ceftriaxone totale.

Chez les patients insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination de la ceftriaxone n'est pas allongée, en raison d'une augmentation compensatrice de la clairance rénale. Ceci s'explique aussi par une augmentation de la fraction plasmatique libre de la ceftriaxone, qui contribue à l'augmentation paradoxale observée de la clairance totale du médicament, avec une augmentation concomitante du volume de distribution.

#### **Sujet âgé**

Chez le sujet de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination moyenne est habituellement deux à trois fois plus élevée que celle observée chez l'adulte jeune.

#### **Population pédiatrique**

La demi-vie de la ceftriaxone est prolongée chez les nouveau-nés. Entre la naissance et le 14<sup>ème</sup> jour de vie, les taux de ceftriaxone libre peuvent être accrus par des facteurs tels qu'une diminution de la filtration glomérulaire et une modification de la fixation protéique. Pendant l'enfance, la demi-vie est plus courte que chez le nouveau-né ou l'adulte.

La clairance plasmatique et le volume de distribution de la ceftriaxone totale sont plus élevés chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants que chez les adultes.

#### **Linéarité/non linéarité**

La pharmacocinétique de la ceftriaxone est non linéaire et tous les principaux paramètres pharmacocinétiques, à l'exception de la demi-vie d'élimination, sont dose-dépendants sur la base des concentrations totales de médicament ; ils augmentent à une vitesse moindre que proportionnellement à la dose. Cette non linéarité est due à la saturation de la fixation aux protéines plasmatiques, et elle est donc observée pour la ceftriaxone plasmatique totale mais non pour la ceftriaxone libre (non liée).

#### **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie**

Comme avec les autres bêta-lactamines, le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration non liée de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ceftriaxone pour l'espèce ciblée entre deux administrations (par exemple %T > CMI).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Des études menées chez l'animal ont montré que des doses élevées du sel calcique de ceftriaxone entraînaient la formation de concrétions et de précipités dans la vésicule biliaire des chiens et des singes, qui s'est avérée réversible. Les études menées chez l'animal n'ont apporté aucune preuve de toxicité pour la reproduction, ni de génotoxicité. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la ceftriaxone.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Solvant : eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

D'après les données de la littérature, la ceftriaxone est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides.

Les solutions contenant de la ceftriaxone ne doivent pas être mélangées, ni ajoutées à d'autres agents excepté ceux mentionnés en rubrique 6.6. En particulier, il convient de ne pas utiliser de solutions contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) pour la reconstitution des flacons de ceftriaxone, ni pour la dilution d'un flacon reconstitué pour une administration par voie intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. La ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, ni administrée en même temps que ces solutions, y compris les poches de nutrition parentérale totale (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8).

La ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, notamment :

- Ringer lactates : Hartmann B21, glucosé B39
- Polyoniques : B46, B66
- Plasmalytes : B27, B22
- Compensal : B45...

### **6.3. Durée de conservation**

Avant ouverture : 3 ans.

Après première ouverture : La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Toutefois, du point de vue de microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Avant ouverture :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après ouverture : voir rubrique 6.3.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre en flacon (verre) + 10 ml de solvant en ampoule (verre). Boîte de 1.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Voie Intraveineuse

A reconstituer avec le solvant d'eau pour préparations injectables contenu dans la boîte.

La couleur de la solution reconstituée peut varier du jaune pâle au jaune ambré dans les conditions de conservation ci-dessus précisées.

Perfusion intraveineuse après dilution

Dissoudre la ceftriaxone dans de l'eau pour préparations injectables ou dans une des solutions de perfusion suivantes : chlorure de sodium à 0,9% ; chlorure de sodium à 0,45% + glucose à 2,5% ; glucose à 5% ; glucose à 10% ; dextran à 6% dans du glucose à 5% ; hydroxyéthyl amidon 6-10%.

Concentrations pour l'injection intraveineuse : 100 mg/ml,

Concentrations pour la perfusion intraveineuse : 50 mg/ml,

(Se reporter à la rubrique 4.2 pour plus d'informations).

**Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.**

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET FABRICANT:**

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**B&O PHARM**

ZAC de la Masquère - 500 rue de l'Hers - 31750 ESCALQUENS France

**FABRICANT:**

**China National Medicines Guorui Pharmaceutical Co., Ltd.**

Rue Chaoyang Est, Huainan, Anhui, Chine

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

April 2020

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.