

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Rocephin®

Composition

Principes actifs

Ceftriaxonum (ut C. dinatricum).

Dans un solvant pour Rocephin 1 g i.m.: Lidocaini hydrochloridum ut lidocaini hydrochloridum monohydricum.

Excipients

Rocephin 1 g i.m. (solvant avec Lidocaini hydrochloridum):

Aqua ad iniectionem q.s. ad solutionem pro 3,5 ml.

Rocephin 500 mg i.v. resp. 1 g i.v. (solvant):

Aqua ad iniectionem q.s. ad solutionem pro 5 ml resp. 10 ml.

Rocephin 2 g i.v.:

Aucun.

1 gramme de ceftriaxone contient env. 83 mg (3,6 mVal) de sodium.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

500 mg i.v., Poudre et solvant pour la préparation d'une solution injectable

1 flacon contient 500 mg de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique).

Solvant: ampoule de 5 ml.

1 g i.v., Poudre et solvant pour la préparation d'une solution injectable

1 flacon contient 1 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique).

Solvant: ampoule de 10 ml.

1 g i.m., Poudre et solvant pour la préparation d'une solution injectable

1 flacon contient 1 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique).

Solvant: ampoule de 3,5 ml contenant 35 mg de Lidocaini hydrochloridum.

2 g i.v., Poudre pour la préparation d'une solution pour perfusion

1 flacon contient 2 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique).

Indications/Possibilités d'emploi

Infections dues à des germes sensibles à la ceftriaxone, telles que:

- les infections de l'appareil respiratoire, en particulier les pneumonies, ainsi que les infections de la sphère ORL;

Information professionnelle des médicaments à usage humain

- les infections abdominales (péritonite, infections des voies biliaires et du tractus gastro-intestinal);
- les infections des reins et des voies urinaires;
- les infections des organes génitaux, blennorragie incluse;
- la septicémie;
- les infections des os, des articulations, des tissus mous, de la peau et des plaies;
- les infections chez les patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies;
- la méningite;
- la maladie de Lyme disséminée (stades II et III).

Prophylaxie périopératoire des infections en cas d'interventions sur le tractus gastro-intestinal, les voies biliaires, l'appareil génito-urinaire, mais uniquement en cas de contamination potentielle ou certaine.

Les recommandations officielles concernant l'emploi approprié des antibiotiques doivent être respectées, en particulier les recommandations d'emploi destinées à empêcher l'augmentation des résistances aux antibiotiques.

Posologie/Mode d'emploi

Pour l'administration intramusculaire (i.m.), un solvant à base de lidocaïne est utilisé. D'éventuelles contre-indications à la lidocaïne doivent par conséquent être exclues avant toute injection i.m. de ceftriaxone (voir «Contre-indications»).

(Préparation des solutions prêtes à l'emploi (i.v., i.m. et pour une posologie en fonction du poids corporel): voir «Remarques concernant la manipulation».)

Posologie

Adultes et enfants de plus de douze ans

En général, 1 - 2 g de Rocephin une fois par jour (toutes les 24 heures). Lors d'infections sévères ou en présence de germes moyennement sensibles, la dose quotidienne unique peut être augmentée jusqu'à 4 g.

Nouveau-nés, nourrissons et enfants jusqu'à douze ans

Les schémas posologiques suivants s'appliquent à l'administration d'une dose quotidienne unique:

Nouveau-nés (jusqu'à 14 jours)

Une dose quotidienne de 20 - 50 mg/kg de poids corporel; ne pas dépasser 50 mg par kg.

Rocephin est contre-indiqué chez les prématurés jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge postnatal) (voir «Contre-indications»).

Rocephin est contre-indiqué chez les nouveau-nés (≤ 28 jours) qui ont besoin (ou auront probablement besoin) d'un traitement par des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions

Information professionnelle des médicaments à usage humain

continues de solutions contenant du calcium, par ex. pour la nutrition parentérale, en raison du risque de formation de précipités de calcium-ceftriaxone (voir «Contre-indications»).

Nourrissons, enfants en bas âge et enfants (de 15 jours à 12 ans)

Une dose quotidienne de 20 - 80 mg/kg.

Chez les enfants d'un poids corporel de 50 kg ou plus, il faut avoir recours à la posologie usuelle pour adultes.

L'administration intraveineuse de doses égales ou supérieures à 50 mg par kg de poids corporel chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 12 ans doit avoir lieu par perfusion d'une durée minimale de 30 minutes. Chez les nouveau-nés, les doses intraveineuses doivent être administrées sur une durée de 60 minutes afin de diminuer le risque potentiel d'encéphalopathie bilirubinique.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique de Rocephin n'est nécessaire chez les patients ≥ 65 ans, pour autant qu'ils ne présentent pas de troubles sévères de la fonction rénale et hépatique.

Durée du traitement

La durée du traitement est fonction de l'indication et de l'évolution de la maladie.

Traitement associé

Une synergie a été mise en évidence sur le plan expérimental entre Rocephin et des aminosides en ce qui concerne de nombreuses bactéries Gram négatives. Bien que l'efficacité accrue d'une telle association ne soit pas toujours prévisible, il convient de la prendre en considération lors d'infections sévères mettant la vie en danger, telles celles à *Pseudomonas aeruginosa*. Compte tenu de l'incompatibilité chimique entre Rocephin et les aminosides, les deux médicaments doivent être administrés séparément dans leur posologie recommandée respective.

Une incompatibilité chimique avec Rocephin a également été observée lors de l'administration intraveineuse d'amsacrine, de vancomycine et de fluconazole (voir «Remarques particulières, incompatibilités»).

Instructions spéciales pour la posologie

Méningite

En cas de méningite bactérienne chez l'enfant en bas âge et l'enfant, le traitement est instauré à raison de 100 mg/kg (pas plus de 4 g) une fois par jour. Dès que le germe a été identifié et que sa sensibilité a été déterminée, la posologie peut être réduite en conséquence. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les durées de traitement suivantes:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 jours
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 jours

Information professionnelle des médicaments à usage humain

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 jours
---------------------------------	---------

Maladie de Lyme

La posologie en cas de maladie de Lyme est de 50 mg par kg, 2 g au maximum, chez l'enfant et l'adulte, administrés une fois par jour pendant 14 jours.

Blennorragie

Dans le traitement de la blennorragie (souches produisant ou non des pénicillinases), il est recommandé de procéder à l'administration unique de 0,25 g de Rocephin par voie i.m.

Prophylaxie périopératoire

Pour éviter des infections postopératoires lors de chirurgie contaminée ou susceptible de l'être, il est recommandé – en fonction du risque d'infection – d'administrer une dose unique de 1 - 2 g de Rocephin 30 à 90 minutes avant l'intervention. Lors d'interventions colorectales, l'administration simultanée de Rocephin et d'un dérivé du 5-nitroimidazole, l'ornidazole par exemple, a fait ses preuves.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. Ce n'est que dans les cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min) que la dose quotidienne de Rocephin ne doit pas dépasser 2 g.

La ceftriaxone n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ou hémodialyse. Chez les patients dialysés, aucune administration supplémentaire n'est donc nécessaire à l'issue de la dialyse. Ne pas dépasser 2 g/jour chez les dialysés.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique de Rocephin n'est nécessaire à condition que la fonction rénale ne soit pas altérée.

Patients présentant une insuffisance rénale et hépatique grave

En cas de trouble concomitant grave des fonctions rénale et hépatique, une surveillance clinique de la sécurité et de l'efficacité est recommandée.

Consignes pour l'administration: voir «Remarques particulières/Remarques concernant la manipulation».

Contre-indications

Hypersensibilité

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Rocephin est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la ceftriaxone, à l'un des excipients ou à toute autre céphalosporine. Chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ou à d'autres préparations contenant des bêta-lactamines, il peut exister un risque accru d'hypersensibilité à la ceftriaxone (voir «Mises en garde et précautions – Hypersensibilité»).

Avant de réaliser toute injection i.m. de Rocephin contenant un solvant à base de lidocaïne, il convient d'exclure au préalable toute éventuelle contre-indication à la lidocaïne (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Hypersensibilité connue au principe actif lidocaïne ou à d'autres anesthésiques locaux de type anilide.

Les solutions de ceftriaxone contenant de la lidocaïne ne doivent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse.

Troubles de la conduction cardiaque.

Insuffisance cardiaque aiguë décompensée.

Prématurés

Rocephin est contre-indiqué chez les prématurés jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge postnatal).

Nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie

Les nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie ne devraient pas être traités par Rocephin en raison du risque de développer une encéphalopathie bilirubinique consécutive au délogement de la bilirubine de son site de liaison sur l'albumine sérique par la ceftriaxone.

Nouveau-nés et solutions calciques intraveineuses

Rocephin est contre-indiqué chez les nouveau-nés (≤ 28 jours) pour lesquels un traitement parentéral par des préparations à base de calcium est nécessaire (ou le sera vraisemblablement), y compris les perfusions continues contenant du calcium, telle que l'alimentation parentérale, en raison du risque de lésions fatales aux reins et aux poumons consécutives à la précipitation de sels calciques de ceftriaxone.

Les quelques cas ayant eu une issue fatale, dont l'autopsie a mis en évidence du matériel cristallin dans les poumons et les reins concernaient des nouveau-nés qui avaient reçu Rocephin et des solutions contenant du calcium. Pour certains de ces cas, les mêmes tubulures avaient été utilisées pour administrer Rocephin et les solutions contenant du calcium, et dans certains cas, un précipité a été retrouvé dans la tubulure. Un cas mortel au moins a été rapporté chez un nouveau-né qui avait reçu à des moments distincts et dans des tubulures différentes Rocephin et des solutions contenant du calcium; chez ce nouveau-né, aucun matériel cristallin n'a été retrouvé à l'autopsie. Il n'existe aucun

Information professionnelle des médicaments à usage humain

rapport comparable concernant des patients autres que des nouveau-nés (voir aussi «Effets indésirables»).

Mises en garde et précautions

Lidocaïne

Toutes les indications relatives à la lidocaïne décrites dans cette information professionnelle sont d'ordre général et ne sont pas spécifiquement liées à l'administration i.m. de Rocephin.

Le solvant destiné à l'injection i.m. de ceftriaxone contient un anesthésique local (lidocaïne). Les médecins utilisant des anesthésiques locaux doivent disposer d'une expérience suffisante et maîtriser le diagnostic et le traitement d'éventuels effets indésirables (y compris la toxicité systémique) et complications. Le matériel et les médicaments nécessaires à une réanimation doivent se trouver immédiatement à portée de main.

Hypersensibilité

Comme pour tous les antibiotiques contenant des bêta-lactamines, des cas de réactions d'hypersensibilité graves et parfois même mortelles ont été rapportés (voir «Effets indésirables – Après la commercialisation»). En présence de réactions d'hypersensibilité graves, le traitement par la ceftriaxone doit être immédiatement interrompu et des mesures d'urgence adéquates doivent être prises. Avant d'instaurer le traitement, le médecin doit interroger le patient afin de découvrir si celui-ci présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftriaxone, à d'autres céphalosporines ou à un autre médicament contenant des bêta-lactamines. La prudence est de mise lors de l'administration de la ceftriaxone à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres préparations à base de bêta-lactamines.

La lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.) peut provoquer des réactions d'hypersensibilité pouvant aller jusqu'à un choc anaphylactique.

De graves réactions cutanées d'origine médicamenteuse (SCAR) telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, un syndrome DRESS (exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques), un érythème polymorphe et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez des patients traités par des antibiotiques bêta-lactames, y compris par Rocephin ou la ceftriaxone. Les réactions d'hypersensibilité peuvent également entraîner un syndrome de Kounis, une réaction allergique sévère pouvant culminer en infarctus du myocarde. Les premiers symptômes de ces réactions peuvent inclure des douleurs thoraciques associées à une réaction allergique aux antibiotiques bêta-lactamines (voir «Effets indésirables»). En cas de survenue de telles réactions, il convient d'interrompre immédiatement le traitement par Rocephin et d'envisager un autre traitement.

Prolongation du temps de thromboplastine

Information professionnelle des médicaments à usage humain

La ceftriaxone peut prolonger le temps de thromboplastine. Lors de carence supposée en vitamine K, il est donc recommandé de contrôler la valeur de Quick.

Anémie hémolytique

Une anémie immuno-hémolytique a été constatée chez des patients ayant reçu des antibiotiques de la classe des céphalosporines, y compris la Rocephin. Des cas graves d'anémie hémolytique, y compris ayant une issue fatale, ont été rapportés sous traitement, aussi bien chez des adultes que chez des enfants. Lorsqu'un patient développe une anémie sous ceftriaxone, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être pris en considération et la ceftriaxone doit être interrompue jusqu'à la clarification de son origine.

Diarrhée associée à Clostridium difficile (CDAD)

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (CDAD) ont été rapportées dans un contexte d'utilisation de presque tous les principes actifs antibactériens, y compris ceux de Rocephin; elles peuvent s'étendre des diarrhées modérées à des colites mortelles. Le traitement par des substances actives antibactériennes modifie la flore colique normale, ce qui induit une prolifération excessive de *C. difficile*.

C. difficile produit les toxines A et B, qui contribuent au développement d'une CDAD. Les souches de *C. difficile* produisant ces toxines en excès sont à l'origine d'une plus haute morbidité et mortalité, puisque ces infections peuvent être réfractaires aux traitements antibactériens et potentiellement induire une colectomie. Les CDAD doivent être prises en considération chez tous les patients développant une diarrhée suite à l'utilisation d'antibiotiques. Il est nécessaire de procéder à une anamnèse soigneuse, la CDAD pouvant apparaître jusqu'à deux mois après l'utilisation de principes actifs antibactériens.

En cas de CDAD suspectée ou avérée, l'utilisation de cet antibiotique non dirigé contre *C. difficile* doit être le cas échéant interrompue. Les impératifs cliniques détermineront la nécessité d'un apport liquidien et électrolytique suffisant, la supplémentation protéique, le traitement antibiotique de *C. difficile* et l'évaluation chirurgicale.

Les inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués dans ce cas.

Surinfections

Lors de traitement prolongé par Rocephin, des germes non sensibles peuvent proliférer. Une observation attentive du patient est donc essentielle. Si une surinfection survient en cours de traitement, il convient de prendre les mesures appropriées.

Précipités de calcium-ceftriaxone

Des précipités de calcium-ceftriaxone ont été mis en évidence lors d'examens échographiques de la vésicule biliaire chez des patients traités par la ceftriaxone, notamment à des doses de 1 g par jour et plus. La probabilité de développer ce type de précipités semble être la plus importante au sein de la population pédiatrique. Les précipités disparaissent après l'interruption du traitement par la ceftriaxone

Information professionnelle des médicaments à usage humain

et n'occasionnent que rarement des symptômes. Dans les cas symptomatiques, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé. En outre, après une évaluation individuelle des risques et des bénéfices, le médecin devrait envisager l'arrêt du traitement par la ceftriaxone.

Pancréatite

Une pancréatite d'origine éventuellement cholestatique a été signalée dans de rares cas chez des patients traités par Rocephin. Lors de la consultation, la plupart des patients présentaient des facteurs de risque de cholestase et de lithiase biliaire, tels que traitement préalable important, maladie grave ou alimentation exclusivement parentérale. Dans ce contexte, on ne peut exclure que des précipitations provoquées par Rocephin dans la vésicule biliaire jouent le rôle de facteur déclenchant ou de co-facteur.

La ceftriaxone peut déloger la bilirubine de sa liaison à l'albumine sérique. Le traitement n'est donc pas indiqué chez le nouveau-né atteint d'une hyperbilirubinémie (voir «Contre-indications»).

Encéphalopathie

Des encéphalopathies ont été rapportées lors de l'utilisation de la ceftriaxone (voir «Effets indésirables»), en particulier chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale grave (voir «Posologie/Mode d'emploi») ou des troubles du système nerveux central. Si une encéphalopathie liée à la ceftriaxone est suspectée (par ex. diminution du niveau de conscience, altération de l'état mental, myoclonie, convulsions), l'arrêt de la ceftriaxone doit être envisagé.

Surveillance des paramètres sanguins

En cas de traitement prolongé, des analyses de sang complètes devront être effectuées régulièrement.

Investigations

Test de Coombs avec faux positif, test de galactosémie avec faux positif, résultat avec faux positif pour les méthodes non enzymatiques de mesure de la glycémie.

Insuffisance rénale

La prudence est de rigueur chez les insuffisants rénaux traités simultanément par des aminosides ou des diurétiques.

Nouveau-nés, enfants et adolescents

La ceftriaxone ne doit être ni mélangée, ni administrée simultanément, à des solutions contenant des ions calcium, ni même lorsque les solutions sont administrées par deux tubulures de perfusion distinctes. Des cas de réactions fatales dues à la précipitation de sels calciques de ceftriaxone dans les reins et les poumons de nouveau-nés ont été décrits, y compris lorsque la ceftriaxone et les solutions calciques avaient été administrées par des tubulures séparées et à des moments différents. C'est pourquoi, on ne doit pas administrer par voie intraveineuse des solutions contenant des ions calcium à des nouveau-nés pendant au moins 48 heures suivant la dernière administration de Rocephin (voir «Contre-indications»).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Dans d'autres groupes d'âge, on n'a pas connaissance de cas de précipitations intravasculaires de sels calciques de ceftriaxone après administration simultanée de ceftriaxone et de solutions calciques intraveineuses. Néanmoins, on renoncera chez tous les patients à une administration simultanée.

Précautions relatives à la lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.)

Le risque d'effets indésirables sévères causés par des anesthésiques locaux, tels que la lidocaïne, est accru dans les situations suivantes:

- Patients âgés
- Patients dont l'état général de santé est déficient
- Bloc AV (étant donné que les anesthésiques locaux peuvent entraîner un ralentissement la conduction nerveuse)
- Affections hépatiques graves
- Insuffisance rénale grave

Dans ces cas, l'injection i.m. de Rocephin (avec solvant à base de lidocaïne) doit être réalisée avec la plus grande prudence.

Les patients traités par des antiarythmiques de classe III (par ex. l'amiodarone) doivent être surveillés et un monitoring ECG doit être envisagé, car les effets cardiaques peuvent être additifs.

Les injections de solutions contenant de la lidocaïne au niveau de la tête et de la nuque ayant été effectuées accidentellement dans une artère peuvent provoquer des symptômes au niveau du système nerveux central, même avec un dosage faible.

Ce médicament contient 83 mg de sodium par gramme de ceftriaxone, soit 4,2% des apports journaliers maximaux en sodium de 2 g recommandé par l'OMS pour un adulte.

Interactions

Jusqu'à présent, l'injection simultanée de fortes doses de Rocephin et de diurétiques puissants tels que le furosémide n'a donné lieu à aucun trouble de la fonction rénale. Concernant une éventuelle augmentation de la toxicité rénale des aminosides lors d'une administration simultanée avec des céphalosporines, les données sont contradictoires. Dans de tels cas, les recommandations relatives à la surveillance des taux d'aminosides et de la fonction rénale doivent être scrupuleusement respectées dans le cadre de la pratique clinique. Toutefois, les deux préparations doivent être administrées séparément (voir «Incompatibilités»).

Aucun effet «de type disulfirame» n'a pu être mis en évidence après que de l'alcool a été absorbé consécutivement à l'administration de Rocephin. La ceftriaxone ne contient pas de fraction N-méthylthiotétrazol, qui pourrait entraîner une intolérance à l'éthanol ainsi que des problèmes hémorragiques, comme c'est le cas avec certaines autres céphalosporines.

Le probénécide n'a pas d'influence sur l'élimination de la ceftriaxone.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Des bactériostatiques peuvent interférer défavorablement avec l'effet bactéricide des céphalosporines.

Au cours d'une étude *in vitro*, des effets antagonistes ont été observés avec une association de chloramphénicol et de ceftriaxone.

Après reconstitution des ampoules de Rocephin ou pour diluer une ampoule reconstituée en vue de son administration intraveineuse, il ne faut utiliser aucune solution contenant du calcium, telle que les solutions de Ringer ou de Hartmann, en raison de la formation possible de précipités. Les précipités de calcium-ceftriaxone peuvent aussi se former lorsque Rocephin est mélangé à des solutions contenant du calcium dans la même tubulure. Rocephin ne doit pas être utilisé en même temps que des solutions de perfusion contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium avec une tubulure en Y, comme par ex. dans le cadre de nutrition parentérale. À l'exception des nouveau-nés, Rocephin et des solutions contenant du calcium peuvent toutefois être utilisés successivement chez les autres patients, si les tubulures de perfusion sont soigneusement rincées avec une solution tolérée entre les perfusions. Dans les études *in vitro* réalisées sur le plasma des adultes et sur le sang du cordon ombilical de nouveau-nés, un risque élevé de précipités de calcium-ceftriaxone a été mis en évidence chez les nouveau-nés (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Contre-indications»).

Aucune interaction n'a été rapportée entre la ceftriaxone et les préparations contenant du calcium administrées par voie orale ou entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et les préparations contenant du calcium (administration par voies intraveineuse ou orale).

Lors de l'administration simultanée de la ceftriaxone avec des antagonistes de la vitamine K, le risque d'hémorragie peut être augmenté.

Durant et après le traitement par la ceftriaxone, un contrôle régulier des paramètres de la coagulation s'impose et la dose de l'anticoagulant doit être adaptée en conséquence (voir «Effets indésirables»).

Interactions avec la lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.)

Interactions pharmacocinétiques: la lidocaïne est un substrat des enzymes CYP450, CYP1A2 et CYP3A4. Par conséquent le métabolisme de la lidocaïne peut être inhibé lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs des CYP (par ex. itraconazole, voriconazole, fluconazole, clarithromycine, érythromycine, cimétidine) et renforcé lors de l'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques (par ex. barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine).

Interactions pharmacodynamiques: lors d'un traitement simultané par des principes actifs structurellement apparentés aux anesthésiques locaux de type amide (par ex. des antiarythmiques comme la mexilétine ou la tocaïnide), les effets toxiques systémiques peuvent s'additionner. L'injection i.m. de Rocephin (avec un solvant à base de lidocaïne) devrait par conséquent être effectuée avec une prudence particulière chez les patients traités par de tels médicaments.

L'effet de myorelaxants peut être renforcé par la lidocaïne.

Il est recommandé de consulter également l'information professionnelle des médicaments administrés simultanément.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Grossesse, Allaitement

Grossesse

La ceftriaxone passe la barrière placentaire (voir «Pharmacocinétique: distribution»). Aucune étude contrôlée n'a été effectuée dans le cadre de la grossesse. Bien que les études précliniques n'aient permis de déceler aucune propriété mutagène ou tératogène, Rocephin ne doit être administré pendant la grossesse, particulièrement au cours des trois premiers mois, que lorsqu'il est formellement indiqué.

La lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.) passe la barrière placentaire. Par conséquent, une injection i.m. de ceftriaxone est contre-indiquée pendant la grossesse (particulièrement durant les trois premiers mois). Si un traitement par Rocephin s'avère absolument indispensable, il faut recourir à l'administration d'une préparation sans lidocaïne.

L'utilisation d'anesthésiques locaux, tels que la lidocaïne, durant l'accouchement peut provoquer des effets indésirables chez la mère et/ou l'enfant à naître (par ex. des bradycardies).

Allaitement

Étant donné que la ceftriaxone, même si ce n'est qu'en faible quantité, et la lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.) sont excrétées dans le lait maternel, la préparation ne doit pas être utilisée durant la période d'allaitement. Si un traitement s'avère absolument nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Durant le traitement par Rocephin, des effets indésirables (par ex. des vertiges) susceptibles d'influencer l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines peuvent se manifester (voir «Effets indésirables»). Les patients devraient faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent le volant ou utilisent une machine.

Effets indésirables

Les effets indésirables typiques de l'administration systémique de la ceftriaxone et pouvant également se manifester lors de l'injection i.m. de la ceftriaxone (avec lidocaïne) sont énumérés ci-dessous en premier lieu. Le paragraphe suivant regroupe les effets indésirables observés lors de l'utilisation de la lidocaïne. Il n'existe pas de données spécifiques relatives à l'utilisation combinée de la ceftriaxone et de la lidocaïne.

Les données servant à déterminer la fréquence des effets médicamenteux indésirables liés à la ceftriaxone proviennent d'études cliniques. Les catégories suivantes sont utilisées pour classer la fréquence de survenue de ces effets: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10'000$) et fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Les réactions indésirables à la ceftriaxone les plus fréquemment rapportées sont l'éosinophilie, la leucopénie, la thrombopénie, la diarrhée, les selles molles, l'exanthème et l'élévation des taux d'enzymes hépatiques.

Ceftriaxone sans/avec lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.)

Pendant le traitement par Rocephin, les effets indésirables suivants, qui se sont avérés réversibles soit spontanément soit après arrêt de la médication, ont été observés:

Infections et infestations

Occasionnels: mycoses du tractus génital.

Rares: colite pseudomembraneuse.

Fréquence inconnue: surinfections par des organismes non sensibles.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: éosinophilie, leucopénie, thrombopénie, prolongation du temps de thromboplastine.

Occasionnels: granulocytopénie, anémie, coagulopathie, augmentation de la créatinine sérique.

Fréquence inconnue: des cas isolés d'agranulocytose ($< 500/\text{mm}^3$) ont été signalés, la majorité d'entre eux après l'administration de doses totales de 20 g ou plus.

La formule sanguine doit être régulièrement contrôlée lors d'un traitement prolongé. Il a été fait état d'un léger allongement du temps de prothrombine.

Affections du système nerveux

Occasionnels: céphalées, vertiges.

Rares: encéphalopathie.

Fréquence inconnue: convulsions.

Affections cardiaques

Fréquence inconnue: syndrome de Kounis (voir «Mises en garde et précautions»).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rares: bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: diarrhée, selles molles.

Occasionnels: nausées, vomissements.

Très rares: entérocolite pseudomembraneuse.

Fréquence inconnue: pancréatite*, stomatite, glossite.

* Éventuellement causée par une obstruction des voies biliaires. La plupart des patients concernés présentaient des facteurs de risque de cholestase et de microlithiase biliaire comme p. ex. une

Information professionnelle des médicaments à usage humain

intervention chirurgicale majeure, une maladie sévère ou une alimentation exclusivement parentérale. Il n'est pas exclu que Rocephin puisse jouer un rôle dans la formation de précipités biliaires en tant que facteur déclenchant ou comme co-facteur.

Affections hépatobiliaires

Très fréquents: précipitation symptomatique du sel calcique de ceftriaxone dans la vésicule biliaire de l'enfant, cholélithiase réversible chez l'enfant. Cette perturbation ne survient que très rarement chez l'adulte (voir «Mises en garde et précautions»).

Fréquents: élévation des enzymes hépatiques dans le sérum (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline).

Rares: ictère nucléaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: exanthème, œdème.

Occasionnels: prurit.

Rares: urticaire.

Fréquence inconnue: pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), graves réactions cutanées (érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell/épidermolyse nécrosante suraiguë).

Affections du rein et des voies urinaires

Rares: oligurie, hématurie, glycosurie.

Des précipités de ceftriaxone ont été observés au niveau des voies urinaires, principalement chez des enfants traités par des doses élevées (par exemple ≥ 80 mg/kg/jour ou doses totales de plus de 10 g) et présentant d'autres facteurs de risque (par ex. déshydratation, alitement, etc.). Cette manifestation collatérale peut être symptomatique ou asymptomatique et entraîner une obstruction de l'uretère ainsi qu'une insuffisance post-rénale aiguë, mais elle est généralement réversible après l'arrêt du traitement par Rocephin.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Occasionnels: phlébite réactions au site d'injection (par ex. douleurs, érythème, sensation de chaleur, rougeur, phlébite, extravasation, gonflement, éruption, prurit, inflammation, induration, hématome, infection, abcès au site d'injection), fièvre.

Rares: œdème, frissons, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

Apparition de réactions inflammatoires de la paroi veineuse après administration i.v. Une injection lente (deux à quatre minutes) permet d'en réduire l'importance.

Effets indésirables après commercialisation

Fréquence inconnue: graves réactions cutanées d'origine médicamenteuse (SCAR) (voir «Mises en garde et précautions»).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Interactions avec le calcium

Deux études *in vitro* ont été effectuées afin d'examiner les interactions entre la ceftriaxone et le calcium, l'une utilisant le plasma d'adultes et l'autre le plasma issu du sang du cordon ombilical de nouveau-nés. Des concentrations de ceftriaxone allant jusqu'à 1 mM (l'excès de concentration *in vivo* étant atteint par une perfusion de 2 grammes de ceftriaxone sur 30 minutes) en association à des concentrations de calcium allant jusqu'à 12 mM (48 mg/dl) ont été utilisées. La récupération de la ceftriaxone dans le plasma était réduite à des concentrations de calcium égales ou supérieures à 6 mM (24 mg/dl) dans le plasma des adultes, et à des concentrations supérieures ou égales à 4 mM (16 mg/dl) dans le plasma des nouveau-nés. Ceci peut refléter la formation de précipités de calcium-ceftriaxone.

Les quelques cas ayant eu une issue fatale, dont l'autopsie a mis en évidence du matériel cristallin dans les poumons et les reins concernaient des nouveau-nés qui avaient reçu Rocephin et des solutions contenant du calcium. Pour certains de ces cas, les mêmes tubulures avaient été utilisées pour administrer Rocephin et les solutions contenant du calcium, et dans certains cas, un précipité a été retrouvé dans la tubulure. Un cas mortel au moins a été rapporté chez un nouveau-né qui avait reçu à des moments distincts et dans des tubulures différentes Rocephin et des solutions contenant du calcium; chez ce nouveau-né, aucun matériel cristallin n'a été retrouvé à l'autopsie. Il n'existe aucun rapport comparable concernant des patients autres que des nouveau-nés (voir aussi «Mises en garde et précautions»).

Lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.)

Affections du système immunitaire

Rares: réactions anaphylactiques.

Affections psychiatriques

Fréquents: nervosité, anxiété, euphorie, confusion.

Affections du système nerveux

Fréquents: vertiges, paresthésie, somnolence, sensibilité au toucher, tremblements, dysarthrie, convulsions, perte de connaissance.

Rares: neuropathie.

Affections oculaires

Fréquents: vision floue, diplopie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquents: acouphènes.

Occasionnels: hyperacousie.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Affections cardiaques

Fréquents: bradycardie, hypotension, hypertension.

Rares: arythmies, collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiaque.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: dépression respiratoire, arrêt respiratoire.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: nausées, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence inconnue: lésions cutanées, urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents: tressaillements musculaires.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: œdèmes, sensation de froid et/ou de chaleur.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Ceftriaxone:

Des concentrations plasmatiques trop élevées de ceftriaxone ne peuvent pas être réduites par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Des mesures symptomatiques sont recommandées pour le traitement des patients en cas de surdosage.

Lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.):

Les réactions toxiques lors d'un surdosage de lidocaïne touchent principalement le système nerveux central et le système cardiovasculaire. La toxicité nerveuse centrale se manifeste progressivement, c'est-à-dire que la gravité des symptômes augmente continuellement.

Lors d'une injection intravasculaire accidentelle, les symptômes décrits ci-après se font ressentir immédiatement (soit en l'espace de 1 à 3 minutes), alors qu'en cas de surdosage, ils ne se manifestent qu'après un délai de 20 à 30 minutes.

Les symptômes précoces d'un surdosage sont les suivants: bâillements, paresthésies (surtout péri-buccales), obnubilation, agitation, sensation de vertige, acouphènes, hyperacousie, troubles de la

Information professionnelle des médicaments à usage humain

vision, dysarthrie et ataxie, de même que nausées et vomissements. En cas d'intoxications de sévérité moyenne, des tressaillements ou des spasmes musculaires, puis des crises d'épilepsie généralisées, peuvent survenir, éventuellement suivies d'une perte de conscience, d'une dépression respiratoire et d'un coma.

Dans les cas sévères, des effets sur le système cardiovasculaire peuvent en outre être observés (généralement uniquement après l'apparition de symptômes du système nerveux central). Chute de la tension artérielle, bradycardie et arythmies en sont les symptômes. Les intoxications très graves peuvent entraîner un bloc AV complet et un arrêt cardiovasculaire.

Dès l'apparition de signes de toxicité systémique aiguë, l'injection doit être interrompue immédiatement. Il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement du surdosage est symptomatique. En cas d'arrêt cardiovasculaire, une réanimation cardio-pulmonaire rapide est indiquée, avec traitement de l'acidose.

Propriétés/Effets

Code ATC

J01DD04

Mécanisme d'action

L'efficacité bactéricide de la ceftriaxone résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie. La ceftriaxone possède *in vitro* un large spectre d'action à l'égard de micro-organismes Gram négatifs et Gram positifs. La ceftriaxone reste stable dans une très large mesure à l'égard de la plupart des β -lactamases - tant les pénicillinases que les céphalosporinases - produites par des bactéries Gram positives et Gram négatives.

Pharmacodynamique

La ceftriaxone est généralement active à l'égard des micro-organismes suivants, tant *in vitro* qu'en clinique lors d'infections (voir sous «Indications/Possibilités d'emploi»):

Germes aérobies Gram positifs	Valeurs médianes	
	CMI ₅₀ * (en mg/l)	CMI ₉₀ ** (en mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline)	4	4
Staphylocoques, coagulase-négatifs	4	16
<i>Streptococcus pyogenes</i> (β -hémolytique, groupe A)	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactia</i> (β -hémolytique, groupe B)	$\leq 0,06$	0,06

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Streptocoques, β -hémolytique (ni du groupe A ni du groupe B)	$\leq 0,06$	0,06
<i>Streptococcus viridans</i>	0,125	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,06$	0,06

* CMI₅₀ = concentration minimale inhibitrice à l'égard de 50 % des souches testées.

** CMI₉₀ = concentration minimale inhibitrice à l'égard de 90 % des souches testées.

Germes aérobies Gram négatifs	Valeurs médianes	
	CMI ₅₀ (en mg/l)	CMI ₉₀ (en mg/l)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	8
<i>Acinetobacter anitratus</i> ¹ (principalement <i>A. baumannii</i>)	8	32
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0,25	4
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	8
<i>Alcaligenes odorans</i>	$\leq 0,25$	0,5
Bactéries du genre <i>Alcaligenes</i>	$\leq 0,25$	0,5
<i>Borrelia burgdorferi</i>	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	16
<i>Capnocytophaga</i> spp.	$\leq 0,06$	4
<i>Citrobacter diversus</i> (y compris <i>C. amalonaticus</i>)	0,125	0,125
<i>Citrobacter freundii</i> ¹	0,125	16
<i>Escherichia coli</i>	$\leq 0,06$	0,125
<i>Enterobacter aerogenes</i> ¹	2	16
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹	0,5	16
<i>Enterobacter</i> spp. (autres) ¹	0,25	32
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,004	0,004
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,008$	0,06
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,016	0,06
<i>Hafnia alvei</i>	0,125	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$\leq 0,06$	0,125

Information professionnelle des médicaments à usage humain

<i>Klebsiella pneumoniae</i> ²	≤ 0,06	0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i> (autrefois <i>Branhamella catarr.</i>)	0,125	0,5
<i>Moraxella osloensis</i>	≤ 0,25	≤ 0,25
<i>Moraxella</i> spp. (autres)	≤ 0,25	≤ 0,25
<i>Morganella morganii</i>	0,06	1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,008	0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,008	0,008
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Proteus penneri</i> ¹	1	64
<i>Proteus vulgaris</i>	≤ 0,06	2
<i>Pseudomonas fluorescens</i> ¹	16	64
<i>Pseudomonas</i> spp. (autres) ¹	8	16
<i>Providencia rettgeri</i>	≤ 0,06	2
<i>Providencia</i> spp. (autres)	≤ 0,06	0,5
<i>Salmonella typhi</i>	≤ 0,06	0,125
<i>Salmonella</i> spp. (type enteritidis)	≤ 0,06	0,06
<i>Serratia marcescens</i>	0,5	2
<i>Serratia</i> spp. (autres)	0,25	16
<i>Shigella</i> spp.	0,03	0,25
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,06	0,25
<i>Yersinia enterocolitica</i>	≤ 0,125	0,125
<i>Yersinia</i> spp. (autres)	0,25	2

Germes anaérobies

Valeurs médianes

Information professionnelle des médicaments à usage humain

	CMI ₅₀ (en mg/l)	CMI ₉₀ (en mg/l)
<i>Bacteroides</i> spp. ³ (sensibles à la bile)	2	16
<i>Clostridium</i> spp. (sans le groupe <i>C. perfringens</i>)	2	16
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	2
<i>Fusobacterium</i> spp. (autres)	0,125	0,25
<i>Gaffkia anaerobica</i> (autrefois <i>Peptococcus</i>)	0,125	1
Peptostreptocoques	0,125	1

La sensibilité à la ceftriaxone peut être déterminée par le test de diffusion (avec disque) ou par le test de dilution (gélose ou bouillon), des techniques standardisées étant utilisées pour la détermination de la résistance, telles celles recommandées par le *Clinical and Laboratory Standards* (CLSI). En ce qui concerne la ceftriaxone, le CLSI a fixé les valeurs limites suivantes pour l'interprétation des tests:

	Sensibilité	Sensibilité moyenne	Résistance
<i>Test de dilution</i>			
Concentrations inhibitrices en mg/l	≤8	16-32	≥64
<i>Test de diffusion</i> (disque imprégné de 30 µg de ceftriaxone)			
Diamètre de la zone d'inhibition en mm	≥ 21	20-14	≤13

Il conviendrait de tester les micro-organismes avec des disques à la ceftriaxone, étant donné que des tests *in vitro* ont montré qu'ils sont actifs à l'égard de certaines souches elles-mêmes résistantes à un disque contenant des antibiotiques de la classe des céphalosporines.

Au lieu des recommandations du CLSI, d'autres normes standardisées, DIN ou ICS par exemple, peuvent être utilisées pour la détermination de la résistance.

Résistances

- 1) Quelques isolats de ces espèces sont résistants à la ceftriaxone par suite d'une dérégulation des β -lactamases chromosomiques.
- 2) Quelques isolats de *Klebsiella pneumoniae* sont résistants à la ceftriaxone par suite de la production de β -lactamases, d'origine plasmidique.
- 3) Quelques isolats de *Bacteroides* spp. sont résistants à la ceftriaxone.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

De nombreuses souches de *Bacteroides* (notamment *B. fragilis*) productrices de β -lactamases sont résistantes à la ceftriaxone.

Clostridium difficile est résistant.

Certaines espèces de *Staphylococcus* résistantes à la méticilline sont résistantes aux céphalosporines, y compris à la ceftriaxone. En général, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* et *Listeria monocytogenes* sont résistants.

De nombreuses souches des germes aérobies Gram négatifs présentant une résistance multiple à d'autres antibiotiques tels que les aminopénicillines et les uréidopénicillines, d'anciennes céphalosporines et des aminosides sont sensibles à la ceftriaxone. *Treponema pallidum* est sensible *in vitro* et chez l'animal. Des études cliniques font apparaître que la syphilis primaire et secondaire répond bien à un traitement par la ceftriaxone.

À peu d'exceptions près, les isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* sont résistants à la ceftriaxone.

Lidocaïne:

La lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.) est un anesthésique local de type anilide, doté d'une entrée en action rapide et d'une durée d'action moyenne. Elle provoque un blocage réversible de la conduction nerveuse à proximité du site de l'injection. L'effet anesthésique local se produit quelques minutes après une injection intramusculaire de Rocephin et dure de 45 à 60 minutes.

Efficacité clinique

Non pertinent.

Pharmacocinétique

La ceftriaxone témoigne d'une cinétique non linéaire. Tous les paramètres pharmacocinétiques, à l'exception de la demi-vie d'élimination, sont dose-dépendants lorsque l'on considère la concentration totale (ceftriaxone libre et ceftriaxone liée aux protéines), et augmentent de manière proportionnellement inférieure à la dose. La non-linéarité s'explique par la saturation de la liaison aux protéines plasmatiques et est de ce fait déterminée en fonction de la ceftriaxone plasmatique totale, et non de la ceftriaxone libre (non liée).

Absorption

Rocephin est administré soit par injection intramusculaire, soit par injection ou perfusion intraveineuse. Lors de l'injection i.m. de 1 g de ceftriaxone, une concentration plasmatique maximale de 81 mg/l a été atteinte après 2 à 3 heures. Lors de la perfusion i.v. d'une dose unique de 1 g, on a obtenu après 30 minutes une concentration de $168,1 \pm 28,2$ mg/l. Lors de la perfusion i.v. d'une dose unique de 2 g, la concentration obtenue après 30 minutes était de $256,9 \pm 16,8$ mg/l.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Les aires sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps après administration i.v. et administration i.m. sont identiques. Cela signifie que la biodisponibilité de la ceftriaxone administrée par voie i.m. est de 100 %.

Après l'administration intraveineuse d'un bolus de 500 mg et de 1 g de ceftriaxone, les concentrations maximales moyennes de ceftriaxone dans le plasma s'élèvent à env. 120 et 200 mg/l, respectivement. Après une perfusion intraveineuse de 500 mg, 1 g et 2 g de ceftriaxone, la concentration plasmatique de ceftriaxone s'élève à env. 80, 150 et 250 mg/l, respectivement. Après une injection intramusculaire, la concentration maximale moyenne de ceftriaxone dans le plasma correspond à environ la moitié d'une dose équivalente administrée par voie intraveineuse.

Distribution

Le volume de distribution se situe entre 7 et 12 l.

Lors d'une administration intraveineuse, la ceftriaxone diffuse rapidement dans le liquide interstitiel, où des concentrations bactéricides à l'égard des germes sensibles persistent pendant plus de 24 heures.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Après administration d'une dose de 1 à 2 g, la ceftriaxone témoigne d'une bonne pénétration dans les tissus et les liquides biologiques; des concentrations supérieures aux concentrations minimales inhibitrices requises à l'égard de la plupart des germes pathogènes ont été mesurées pendant plus de 24 heures dans plus de 60 tissus et liquides biologiques, dont les poumons, le cœur, les voies biliaires, le foie, l'oreille moyenne, la muqueuse nasale, les os, les liquides céphalorachidien, pleural et prostatique, ainsi que la synovie.

La ceftriaxone se lie de manière réversible à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques s'élève à 95 % environ pour des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l. La liaison est soumise à une cinétique de saturation et la fraction liée diminue au fur et à mesure que la concentration augmente (jusqu'à 85 % pour une concentration plasmatique de 300 mg/l).

Pénétration dans certains tissus

La ceftriaxone traverse les membranes du cerveau et de la moelle épinière (méninges). La pénétration est maximale lorsque les méninges sont enflammées. Les concentrations maximales moyennes de ceftriaxone dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de méningite bactérienne atteignent jusqu'à 25 % de la concentration plasmatique, contre 2 % de la concentration plasmatique chez des sujets sans inflammation des méninges. Les concentrations maximales de ceftriaxone dans le liquide céphalo-rachidien sont atteintes environ 4 à 6 heures après l'injection intraveineuse.

La ceftriaxone passe la barrière placentaire. La ceftriaxone est excrétée en faible quantité dans le lait maternel (3 à 4 % de la concentration plasmatique chez la mère après 4 à 6 heures).

Métabolisme

La ceftriaxone n'est pas métabolisée par l'organisme proprement dit; ce n'est qu'après avoir été excrétée avec la bile dans la lumière intestinale qu'elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale.

Élimination

La clairance plasmatique est de 10-22 ml/min.

La clairance rénale est de 5-12 ml/min.

La ceftriaxone est éliminée sous forme inchangée à raison de 50-60 % par les reins et de 40-50 % par la bile.

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 8 heures environ.

Cinétique pour certains groupes de patients

Enfants

Information professionnelle des médicaments à usage humain

La demi-vie de la ceftriaxone est prolongée chez le nouveau-né. Dans les 14 premiers jours suivant la naissance, la concentration de la ceftriaxone libre peut continuer à augmenter sous l'influence de facteurs tels qu'une diminution de la filtration glomérulaire et une modification de la liaison aux protéines. Chez les enfants, la demi-vie est moins élevée que chez le nouveau-né ou chez 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.

Patients âgés

Chez les personnes de plus de 75 ans, la demi-vie plasmatique moyenne est environ 2 à 3 fois plus longue que chez le jeune adulte en bonne santé.

Troubles de la fonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale d'intensité faible à modérée, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que peu modifiée. La demi-vie plasmatique augmente modérément (moins du double), même chez les patients dont la fonction rénale est fortement altérée.

L'augmentation modérée de la demi-vie chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale s'explique par une augmentation compensatoire de la clairance extrarénale de la fraction libre de la ceftriaxone, laquelle est accrue en raison d'une diminution de la liaison aux protéines.

Troubles de la fonction hépatique

Chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que peu modifiée et la demi-vie plasmatique n'augmente que légèrement (moins du double), car il se produit une augmentation compensatoire de la clairance rénale.

L'augmentation de la fraction plasmatique libre de la ceftriaxone constitue un autre facteur contribuant à l'augmentation paradoxale observée de la clairance totale du médicament. L'augmentation de la clairance totale entraîne également une augmentation du volume de distribution.

Patients présentant une insuffisance rénale et hépatique grave

En cas de trouble concomitant grave des fonctions rénale et hépatique, une surveillance clinique de la sécurité et de l'efficacité est recommandée.

Lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.), description de la pharmacocinétique à titre de substance unique

Absorption

La lidocaïne est absorbée rapidement, cependant le taux d'absorption dépend de la vascularisation du site d'injection.

Distribution

Information professionnelle des médicaments à usage humain

La liaison aux protéines plasmatiques de la lidocaïne dépend de la concentration. La liaison diminue au fur et à mesure que la concentration augmente. Pour une concentration de 1 à 5 µg/ml, la liaison de la lidocaïne aux protéines est de 60 à 80 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 91 litres. La lidocaïne traverse la barrière placentaire. Chez le fœtus, les concentrations totales sont toutefois plus faibles que chez la mère, car la liaison aux protéines plasmatiques chez le fœtus est inférieure à celle de la mère.

La lidocaïne passe en petites quantités dans le lait maternel.

Métabolisme

La lidocaïne est principalement métabolisée dans le foie à l'aide de plusieurs enzymes CYP450 (par ex. CYP3A4 et CYP1A2). Les principaux métabolites de la lidocaïne sont le mono-éthyl-glycine-xylidide, le glycine-xylidide, la 2,6-diméthylaniline et la 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline. Le mono-éthyl-glycine-xylidide et le glycine-xylidide possèdent une activité pharmacologique, celle-ci est toutefois plus faible que celle de la substance mère.

Élimination

L'élimination de la lidocaïne se fait principalement par voie rénale, et environ 73 % de la dose administrée se retrouve dans les urines sous la forme du métabolite 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline. Seuls 3 % de la lidocaïne sont éliminés par les reins sous forme inchangée.

La clairance plasmatique de la lidocaïne après l'injection d'un bolus intraveineux est de 9 à 10 ml/min/kg.

Après l'injection d'un bolus intraveineux de lidocaïne, la demi-vie d'élimination était de 1,5 à 2 heures, celle des métabolites actifs pouvait atteindre 10 heures. Lors d'une administration à plus long terme, il peut se produire une accumulation de glycine-xylidide.

Cinétique pour certains groupes de patients

Population pédiatrique: la demi-vie d'élimination chez les nouveau-nés atteint environ le double (3,2 heures) de celle observée chez les adultes.

Troubles de la fonction hépatique: chez des patients présentant des troubles de la fonction hépatique, la demi-vie de la lidocaïne était prolongée d'un facteur trois environ après une administration intraveineuse.

Troubles de la fonction rénale: des troubles de la fonction rénale d'intensité légère à modérée (Clcr 30 à 60 ml/min) n'affectent pas la pharmacocinétique de la lidocaïne, mais ils peuvent renforcer l'accumulation du métabolite glycine-xylidide. Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min), la clairance de la lidocaïne était réduite environ de moitié et la demi-vie était augmentée à peu près d'un facteur deux.

La lidocaïne est dialysable.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Données précliniques

Ceftriaxone

Génotoxicité

La ceftriaxone ne s'est révélée ni mutagène in vitro sur des bactéries et sur des cellules de mammifères en culture, ni clastogène in vivo dans le test des micronoyaux chez la souris.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée pour évaluer le potentiel carcinogène de Rocephin.

Altération de la fertilité

Les études menées sur des rats n'ont révélé aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine.

Toxicité sur la reproduction

Dans le cadre d'études réalisées sur des souris, des rats et des singes, aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a pu être mis en évidence.

Lidocaïne (contenue dans le solvant pour l'injection i.m.)

Mutagénicité, cancérogénicité

La lidocaïne n'a pas montré de potentiel génotoxique dans le cadre d'études portant sur la mutagénicité. Certains éléments indiquent toutefois que le métabolite 2,6-xylydine possède des propriétés mutagènes et a un potentiel tumorigène (tumeurs situées principalement dans la cavité nasale). La pertinence de ces observations pour l'être humain n'est pas élucidée. Par conséquent, la lidocaïne ne devrait pas être administrée à long terme à des doses élevées.

Toxicité pour la reproduction

Dans le cadre d'une étude menée sur des rats mâles et femelles, ceux-ci ont reçu quotidiennement 30 mg/kg de lidocaïne par voie orale durant 8 mois. Jusqu'au sevrage des petits, aucun élément indiquant une toxicité pour la reproduction n'a été mis en évidence.

Remarques particulières

Incompatibilités

Rocephin ne doit pas être ajouté à des solutions contenant du calcium, telles les solutions de Hartmann et de Ringer (voir «Contre-indications», «Mises en garde et précautions» et «Interactions»).

La ceftriaxone est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine et le fluconazole, ainsi qu'avec les aminosides.

Rocephin ne peut être mélangé qu'aux médicaments mentionnés sous «Remarques concernant la manipulation».

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Influence sur les méthodes de diagnostic

Chez des patients traités par Rocephin, le test de Coombs peut donner des résultats faussement positifs. Comme d'autres antibiotiques, Rocephin peut conduire à des résultats faussement positifs lors des tests de galactosémie.

De même, les méthodes non enzymatiques de détermination du glucose dans l'urine peuvent donner des résultats faussement positifs. C'est pourquoi toute détermination de la glycosurie effectuée pendant le traitement par Rocephin doit l'être selon une méthode enzymatique.

Sous l'effet de la ceftriaxone, certains systèmes de mesure de la glycémie peuvent indiquer à tort une valeur trop basse de la glycémie. Le mode d'emploi du système de mesure concerné doit être pris en compte. Le cas échéant, des méthodes de mesure alternatives doivent être employées.

Stabilité

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée sur le récipient par la mention «EXP».

Stabilité après ouverture

Les solutions reconstituées conservent leur stabilité physique et chimique jusqu'à 6 heures à température ambiante (ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur à 2-8 °C). Pour des raisons microbiologiques, les solutions reconstituées doivent être utilisées immédiatement après la préparation.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver hors de portée des enfants.

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C.

Conserver le récipient dans le carton d'origine, à l'abri de la lumière.

Remarques concernant la manipulation

En fonction de la concentration, les solutions présentent une coloration allant du jaune pâle à l'ambre. Cette propriété du principe actif est sans importance du point de vue de l'efficacité ou de la tolérance.

Injection intramusculaire

Pour l'injection i.m., dissoudre Rocephin à raison de 1 g dans 3,5 ml d'une solution de lidocaïne à 1 % et l'injecter profondément dans une zone musculaire relativement étendue. Il est recommandé de ne pas injecter plus de 1 g au même endroit.

La solution contenant de la lidocaïne ne doit jamais être injectée par voie intraveineuse (voir «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Injection intraveineuse

Pour l'injection i.v., dissoudre Rocephin à raison de 500 mg dans 5 ml, ou encore à raison de 1 g dans 10 ml d'eau pour préparations injectables. L'injection intraveineuse doit être effectuée en l'espace de deux à quatre minutes.

Perfusion intraveineuse

La perfusion doit durer au moins 30 minutes. Pour la perfusion i.v., dissoudre 2 g de Rocephin dans 40 ml de l'un des solutés pour perfusion suivants (sans calcium):

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 5 %, eau pour préparations injectables.

Par suite d'incompatibilités éventuelles, les solutions contenant Rocephin ne doivent pas être mélangées ou associées à des solutions contenant d'autres antibiotiques, ni être diluées dans des solutés autres que ceux mentionnés précédemment.

Toutefois, 2 g de ceftriaxone et 1 g d'ornidazole sont physiquement et chimiquement compatibles dans 250 ml de soluté physiologique de chlorure de sodium ou de soluté glucosé.

Après reconstitution des ampoules de Rocephin ou pour diluer une ampoule reconstituée en vue de son administration intraveineuse, il ne faut utiliser aucune solution contenant du calcium telle que les solutions de Ringer ou de Hartmann, en raison de la formation possible de précipités. Les précipités de calcium-ceftriaxone peuvent aussi se former lorsque Rocephin est mélangé à des solutions contenant du calcium dans la même tubulure. Rocephin ne doit pas être utilisé en même temps que des solutions de perfusion contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium avec une tubulure en Y, comme par ex. dans le cadre de nutrition parentérale. À l'exception des nouveau-nés, Rocephin et des solutions contenant du calcium peuvent toutefois être utilisés successivement chez les autres patients, si les tubulures de perfusion sont soigneusement rincées avec une solution tolérée entre les perfusions (voir «Interactions» avec les autres médicaments et autres formes d'interactions).

Posologie en fonction du poids corporel

Le volume de déplacement de 1 g de poudre de ceftriaxone sodique dans l'eau pour préparations injectables et dans une solution de chlorhydrate de lidocaïne à 1 % est d'environ 0,71 ml. Cela nécessite un ajustement du volume de solvant pour permettre une posologie en fonction du poids corporel (surtout chez les enfants jusqu'à 12 ans) lorsque seule une partie de la solution totale est prescrite et administrée. Pour la préparation d'une solution finale à une concentration spécifiée, voir le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1: Récapitulatif des volumes nécessaires à la préparation des concentrations de reconstitution nécessaires

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Solutions pour injection intramusculaire			
Produit Rocephin (contenu nominal)	Ajout du volume de solution de lidocaïne à 1 %:	Solution injectable obtenue	
		Volume approximatif	Concentration
250 mg	1,9 ml	2,1 ml	125 mg/ml
500 mg	1,7 ml	2,1 ml	250 mg/ml
1 g	2,9 ml	3,6 ml	285 mg/ml
Solutions pour injection intraveineuse			
Produit Rocephin (contenu nominal)	Ajout du volume d'eau pour préparations injectables:	Solution injectable obtenue	
		Volume approximatif	Concentration
250 mg	4,9 ml	5,1 ml	50 mg/ml
500 mg	4,7 ml	5,1 ml	100 mg/ml
1 g	9,4 ml	10,1 ml	100 mg/ml
Solutions pour perfusion intraveineuse			
Produit Rocephin (contenu nominal)	Ajout du volume de solution pour perfusion sans calcium:	Solution pour perfusion obtenue	
		Volume approximatif	Concentration
2 g	39 ml	40,4 ml	50 mg/ml

Élimination des médicaments non utilisés ou périmés

Le rejet des préparations pharmaceutiques dans l'environnement est à réduire au minimum. Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usées et il faut éviter de les éliminer avec les déchets ménagers. À la fin du traitement, ou lorsque les médicaments sont périmés, les médicaments non utilisés doivent être rapportés dans leur emballage original au lieu de dépôt (médecin ou pharmacien); ils pourront ainsi être éliminés selon les règles.

Présentation

Injection i.m.

1 flacon de substance sèche équivalent à 1 g de ceftriaxone, et 1 ampoule de 2 ml ou 3,5 ml de solution de lidocaïne à 1 %.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Flacons à 1 g avec ampoule de solvant: 1 [A]

Injection i.v.

1 flacon de substance sèche équivalent à 500 mg ou 1 g de ceftriaxone, et 1 ampoule de 5 ml ou 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Flacons à 500 mg avec ampoule de solvant: 1 [A]

Flacons à 1 g avec ampoule de solvant: 1 [A]

Perfusion i.v.

1 flacon de substance sèche équivalent à 2 g de ceftriaxone.

Flacons à 2 g: 1 [A]

Ceci est un médicament

Un médicament est un produit qui influe sur la santé. Tout écart par rapport aux instructions peut être potentiellement dangereux.

Respectez scrupuleusement l'ordonnance du médecin, le mode d'administration et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.

Le médecin et le pharmacien sont des experts médicaux, qui connaissent les bénéfices et les risques.

N'arrêtez pas de vous-même le traitement qui vous a été prescrit.

Ne reprenez pas une ancienne ordonnance sans consulter votre médecin au préalable.

Médicament : tenir hors de la portée des enfants.

Mise à jour de l'information

Octobre 2023

Fabriqué pour F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle, Suisse par F. Hoffmann-La Roche SA, Suisse, Wurmisweg, Kaiseraugst, CH-4303