

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cetafor

*Ceftriaxone*

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

- **Cetafor® 1000 mg IV** : Le flacon de poudre contient 1193 mg de la ceftriaxone sodique équivalant à 1000 mg de ceftriaxone. Solvant : 10 ml de l'eau pour préparation injectable
- **Cetafor® 500 mg IV** : Le flacon de poudre contient 596 mg de la ceftriaxone sodique équivalant à 500 mg de ceftriaxone. Solvant : 5 ml de l'eau pour préparation injectable
- **Cetafor® 1000 mg IM** : Le flacon de poudre contient 1193 mg de la ceftriaxone sodique équivalant à 1000 mg de ceftriaxone. Solvant : 4 ml de solution de chlorhydrate de lidocaïne à 10 mg/ml (1%).

**Excipient à effet notoire**

Cetafor contient approximativement 83 mg (3,6 mmol) de sodium par gramme de ceftriaxone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION**

Poudre et solvant pour solution injectable

*Poudre* : poudre stérile, cristalline, blanche ou jaunâtre

*Solvant* : solution stérile, limpide et incolore

*Solution de la poudre reconstituée avec le solvant* : solution limpide

**Présentation**

Boîte contenant un flacon de poudre et une ampoule de solvant.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Cetafor 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
- Endocardite bactérienne

Cetafor 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.

Cetafor doit être co-administré avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

- **La dose de Cetafor** 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.
- **Durée de traitement** : l'administration de Cetafor doit être poursuivie 48 à 72 heures après la disparition de la fièvre chez le patient ou après l'obtention de l'éradication bactérienne

### Adultes et enfants de plus de 12 ans (≥ 50 kg)

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

(1) En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

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

### Schémas posologiques spécifiques pour adulte et enfant de plus de 12 ans ( $\geq 50$ kg)

- Otite moyenne aiguë. Il est possible d'administrer une seule dose de 1 à 2 g de Cetafor par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Cetafor 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 préopératoire des infections du site opératoire. Dose préopératoire 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.

### Nouveau-nés, nourrissons et enfants de 15 jours à 12 ans ( $< 50$ kg)

Indications	Dose de ceftriaxone (1)	Fréquence (2)
Pneumonie communautaire Pneumonie nosocomiale Infections intra-abdominales Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)	50-80 mg/kg	1 fois par jour
Infections compliquées de la peau et des tissus mous. Infections des os et des articulations Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée	50-100 mg/kg (max 4 g)	1 fois par jour
Méningite bactérienne	80-100 mg/kg (max 4 g)	1 fois par jour
Endocardite bactérienne	100 mg/kg (max 4 g)	1 fois par jour

- (1) En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.
- (2) Une administration deux fois par jour (toutes les 12h) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

### **Schémas posologiques spécifiques pour nouveau-nés, nourrissons et enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg)**

- Otite moyenne aigüe. Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Cetafor par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Cetafor peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 3 jours par voie intramusculaire dans les cas où l'enfant présente une symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire. Dose préopératoire unique de 50 à 80 mg/kg.
- Syphilis. Les doses généralement recommandées sont de 75 à 100 mg/kg (max. 4g) en une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.
- Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [Stade II] et phase tardive [Stade III]). 50 à 80 mg/kg 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.

### **Nouveau-nés de 0 à 14 jours**

Cetafor est contre-indiqué chez le nouveau-né prématuré jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique).

Indications	Dose de ceftriaxone (1)	Fréquence
Infections intra-abdominales Infections compliquées de la peau et des tissus mous. Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse) Pneumonie communautaire Pneumonie nosocomiale Infections des os et des articulations Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée	20 - 50 mg/kg	1 fois par jour
Méningite bactérienne Endocardite bactérienne	50 mg/kg	1 fois par jour

(1) En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées, sans dépasser la dose maximale journalière de 50 mg/kg/jour

#### **Schémas posologiques spécifiques pour les nouveau-nés de 0 à 14 jours**

- Otite moyenne aigue. Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Cetafor par voie intramusculaire.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire. Dose préopératoire unique de 20 à 50 mg/kg.
- Syphilis. La dose généralement recommandée est de 50 mg/kg une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

#### **Patients âgés**

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

#### **Insuffisance hépatique**

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.

### **Insuffisance rénale**

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 sévère**

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

### **Mode d'administration**

#### **Cetafor 1000 mg IV et Cetafor 500 mg IV**

- Injection intraveineuse
  - Cetafor 1000 mg IV doit être dissous dans 10 ml d'eau pour injection livrée dans une ampoule dans la même boîte. La solution doit être administrée directement après reconstitution par voie IV sur une période de 2 à 4 minutes.
  - Cetafor 500 mg IV doit être dissous dans 5 ml d'eau pour injection livrée dans une ampoule dans la même boîte. La solution doit être administrée directement après reconstitution par voie IV sur une période de 2 à 4 minutes.
- Perfusion intraveineuse

Des concentrations comprises entre 10 mg/ml et 40 mg/ml sont recommandées.

Cetafor 1000 IV et 500 mg IV doivent être dissous dans une des solutions suivantes:

- chlorure de sodium 0,9 %;
- glucose 5 %;
- glucose 10 %;
- glucose 5 % + chlorure de sodium 0,9 %;
- glucose 5 % + chlorure de sodium 0,45 %.

Toutes ces solutions doivent être administrées immédiatement après leur reconstitution.

Les solutions contenant de la ceftriaxone ne doivent pas être mélangées ou ajoutées à d'autres agents. En particulier, ceftriaxone n'est pas compatible avec des solutions contenant du calcium telles que la solution de Hartmann et la solution de Ringer. La ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions contenant du calcium.

#### **Cetafor 1000 mg IM**

- Injection intramusculaire
  - Cetafor 1000 mg IM doit être dissous dans 4 ml de chlorhydrate de lidocaïne 1% stérile livrée dans une ampoule dans la même boîte.
  - La solution doit être administrée par injection intraglutéale profonde et utilisée immédiatement après sa reconstitution.

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

- Hypersensibilité à la ceftriaxone, à une autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Antécédents d'hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique) à une autre classe d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).
- Nouveau-nés prématurés jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique).



- Nouveau-nés à terme (jusqu'à 28 jours) en cas d'hyperbilirubinémie, d'ictère, ou d'hypo-albuminémie ou d'acidose. La ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine, ce qui entraîne un risque possible d'encéphalopathie bilirubinique.
- Étant donné que Cetafor 1000 mg IM contient du chlorhydrate de lidocaïne en guise de solvant, il ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une hypersensibilité aux anesthésiques locaux ou patients avec un bloc cardiaque. Les solutions de ceftriaxone contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

#### **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. 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.

##### **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.

### **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. Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés pendant le traitement par céphalosporines chez des adultes et 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 pseudomembraneuse**

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. 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.

### **Prolifération en excès de micro-organismes non sensibles**

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

### **Insuffisance hépatique et rénale sévère**

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.

### **Interférence sur les tests de sérologie**

Une interférence sur les tests de Coombs peut survenir, la ceftriaxone pouvant entraîner des faux-positifs. La ceftriaxone peut aussi entraîner des faux-positifs pour les tests de galactosémie. 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 la ceftriaxone.

La présence de ceftriaxone peut faussement diminuer les valeurs estimées du glucose sanguin obtenues avec certains systèmes de suivi du glucose sanguin. Veuillez-vous référer aux instructions d'utilisation pour chaque système. Des méthodes de contrôle alternatives doivent être utilisées si nécessaire.

**Sodium**

Chaque gramme de Cetafor contient 3.6 mmol of sodium.

**Utilisation de la lidocaïne**

L'ampoule de solution dans la boîte de Cetafor 1000 mg IM contient de la lidocaïne. 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. La solution de lidocaïne doit être uniquement réservée à l'injection intramusculaire et ne peut jamais être administrée par voie intraveineuse.

**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.

**Stase biliaire**

Des cas de pancréatite pouvant être due à une obstruction biliaire ont été rapportés chez des patients traités par la ceftriaxone. 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 la ceftriaxone.

**Lithiase rénale**

Des cas de lithiase rénale ont été rapportés et se sont avérés réversibles à l'arrêt de la ceftriaxone. 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.

**Population pédiatrique**

Des études ont montré que la ceftriaxone, comme certaines autres céphalosporines, peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique. Cetafor est contre-indiqué chez les prématurés et chez les nouveau-nés à terme à risque de développer une encéphalopathie bilirubinique.

**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 de Cetafor 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.
- 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.

- 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, allaitement et fertilité**

##### **Grossesse**

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. 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 le traitement 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. 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 effets indésirables rapportés avec la ceftriaxone sont définies comme suit :

- très fréquent ( $\geq 1/10$ ),
- fréquent (de  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ),
- peu fréquent (de  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ),
- rare (de  $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ),
- très rare ( $< 1/10000$ ),
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Effets indésirables	Fréquence
<b>Infections et infestations</b>	
Infection fongique génitale	Peu fréquent
Colite pseudomembraneuse	Rare
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Éosinophilie - Leucopénie - Thrombopénie	Fréquent
Granulocytopénie – Anémie - Coagulopathie	Peu fréquent
Anémie hémolytique - Agranulocytose	Indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Choc anaphylactique Réaction anaphylactique et réaction anaphylactoïde Hypersensibilité	Indéterminée
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées Étourdissement	Peu fréquent
Convulsion	Indéterminée
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Vertige	Indéterminée
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Bronchospasme	Rare
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Diarrhée - Selles molles	Fréquent
Nausées - Vomissements	Peu fréquent



<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
Pancréatite – Stomatite -Glossite	Indéterminée
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
Précipitation dans la vésicule biliaire Ictère nucléaire néonatal	Indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Eruption cutanée	Fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Rare
Syndrome de Stevens Johnson Nécrolyse épidermique toxique Érythème polymorphe Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Hématurie - Glycosurie	Rare
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Phlébite Douleur au site d'injection Pyrexie	Peu fréquent
Œdème Frissons	Rare
<b>Investigations</b>	
Augmentation de la créatinine sanguine	Peu fréquent
Test de Coombs faux-positif Test de galactosémie faux-positif Faux-positifs aux méthodes non enzymatiques de dosage du glucose	Indéterminée

#### 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. PROPRIÉTÉS 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 (CMI, mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	(a)	(a)
<i>Streptococcus</i> spp. (Groupes A, B, C et G)	(b)	(b)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 (c)	> 2
Streptocoques du groupe Viridans	≤ 0.5	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12 (c)	> 0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12	> 0.12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0.12 (c)	> 0.12
Concentrations critiques non liées à l'espèce	≤ 1 (d)	> 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 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.

**Espèces habituellement sensibles****Aérobies à Gram positif**

- *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline) <sup>(1)</sup>
- Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méticilline) <sup>(1)</sup>
- *Streptococcus pyogenes* (groupe A)
- *Streptococcus agalactiae* (groupe B)
- *Streptococcus pneumoniae*
- Streptocoques du groupe Viridans

**Aérobies à Gram négatif**

- *Borrelia burgdorferi*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia spp*
- *Treponema pallidum*

**Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10%)****Aérobies à Gram positif**

- *Staphylococcus epidermidis* <sup>(2)</sup>
- *Staphylococcus haemolyticus* <sup>(2)</sup>
- *Staphylococcus hominis* <sup>(2)</sup>

**Aérobies à Gram négatif**

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli* <sup>(3)</sup>
- *Klebsiella pneumoniae* <sup>(3)</sup>
- *Klebsiella oxytoca* <sup>(3)</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*

(1) Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont aussi résistants à la ceftriaxone.

(2) Taux de résistance > 50 % dans au moins une région

(3) 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.

Après injection **intramusculaire**, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ceftriaxone sont environ la moitié de celles observées après administration intraveineuse d'une dose équivalente. La concentration plasmatique maximale après une seule dose intramusculaire de 1 g est d'environ 81 mg/l ; elle est atteinte 2 à 3 heures après administration. L'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps après administration intramusculaire est équivalente à celle obtenue après administration intraveineuse d'une dose équivalente.

### 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<sub>max</sub>) 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

### **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 correspondante 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 14ème 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

- La poudre de Cetafor 1000mg IV, Cetafor 500 mg IV and Cetafor 1000 mg IM ne contient pas d'excipients.
- Solvant de **Cetafor 1000 mg IV** : eau pour préparations injectables
- Solvant de **Cetafor 500 mg IV** : eau pour préparations injectables
- Solvant de **Cetafor 1000 mg IM** : Chlorhydrate de lidocaïne, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

### 6.2 Incompatibilités

- Les solutions contenant de la Ceftriaxone ne doivent pas être mélangées ou ajoutées à d'autres agents. En particulier, Ceftriaxone n'est pas compatible avec des solutions contenant du calcium telles que la solution de Hartmann et la solution de Ringer.
- La ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions contenant du calcium.
- Selon la littérature, la ceftriaxone n'est pas compatible avec Amsacrine, Vancomycin, Fluconazole ou Aminoglycosides et Labetalol.

### 6.3 Stabilité et conditions de conservation

#### Durée de conservation

#### ***Produit fini (emballé), poudre et solvant***

36 mois

*Durée de conservation flacons avant ouverture : 36 mois*

*Durée de conservation ampoules avant ouverture : 60 mois.*

### **Solutions reconstituées**

D'un point de vue microbiologique, les solutions doivent être utilisées immédiatement après leur reconstitution.

### **Conditions de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Les solutions reconstituées doivent être utilisées immédiatement.

## **6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur**

- **Cetafor 1000 mg IV** : Boîte d'un flacon de poudre et une ampoule de solvant.  
Flacon de poudre : flacon de 15 ml en verre incolore de type III, fermé avec un bouchon en bromobutyle et scellé avec un capuchon en aluminium.  
Solvant : ampoule de 10 ml en verre incolore de type I (eau pour préparations injectables)
- **Cetafor 500 mg IV**: Boîte d'un flacon de poudre et une ampoule de solvant.  
Flacon de poudre : flacon de 10 ml en verre incolore de type III, fermé avec un bouchon en bromobutyle et scellé avec un capuchon en aluminium.  
Solvant : ampoule de 5 ml en verre incolore de type I (eau pour préparations injectables)
- **Cetafor 1000 mg IM**: Boîte d'un flacon de poudre et une ampoule de solvant.  
Flacon de poudre : flacon de 15 ml en verre incolore de type III, fermé avec un bouchon en bromobutyle et scellé avec un capuchon en aluminium.  
Solvant : ampoule de 4 ml en verre incolore de type I (Chlorhydrate de lidocaïne 10 mg/ml).

**6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES**

Liste I: uniquement sur ordonnance

A respecter les doses prescrites

**8. FABRICANT(S)**

PharmaVision İlaç San. ve Tic. A.Ş

Davutpaşa Cad. No: 145, 34010 Topkapi-Istanbul, Turquie

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş (*préalablement Zentiva Sağlık Ürünleri San ve Tic. A.Ş*)

Küçükkarıştıran Mahalessi, 39780 Büyükkarıştıran/ Lüleburgaz/Kırklareli, Turquie

**9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT**

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

**10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE**

Mai 2019