

**ANNEX I**

**LISTE DE NOMS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES MEDICAMENTS,  
VOIES D'ADMINISTRATION, DEMANDEURS, TITULAIRES D'AMM  
DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>Etat Membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Autriche	-	Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intramusculaire et intraveineuse
Allemagne	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Autriche	-	Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	2 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Finlande	-	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ, Danemark	Lendacin 1 g injektio- /infuusiokuiva-aine, liuosta varten	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intramusculaire et intraveineuse
Finlande	-	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ, Danemark	Lendacin 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten	2 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	-	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9QE Royaume-Uni	Ceftriaxone 1g powder for solution for injection/infusion	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intramusculaire et intraveineuse
Royaume-Uni	-	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9QE Royaume-Uni	Ceftriaxone 2 g powder for solution for infusion	2 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES  
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS  
PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE CEFTRIAXONE TYROL PHARMA ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

La ceftriaxone est un antibiotique, une céphalosporine semi-synthétique de la troisième génération. La ceftriaxone a une activité bactéricide contre une large gamme de bactéries Gram-négatives et Gram-positives résultant de l'inhibition de la synthèse des mucopeptides dans la paroi bactérienne. Son efficacité sur plusieurs infections cliniquement importantes a été établie par plus de dix ans d'utilisation thérapeutique.

Après administration parentérale, la substance pénètre dans presque tous les tissus de l'organisme, notamment le liquide céphalorachidien.

La ceftriaxone est principalement distribuée dans l'eau extracellulaire, présente une fixation à l'albumine dépendant de la concentration et chez les adultes normaux, a une demi-vie biologique relative longue ( $t_{1/2}$ ) et est éliminée de façon égale par filtration glomérulaire et sécrétion biliaire.

Il a été demandé au demandeur/TAMM d'examiner le rapport bénéfice-risque des différentes posologies recommandées pour les nouveau-nés, en particulier en ce qui concerne la distinction entre les nouveau-nés jusqu'à 14 jours entre 15 et 28 jours et en ce qui concerne l'utilisation d'une dose supérieure à 50 mg/kg/jour. Le demandeur a présenté plusieurs publications de la littérature afin de justifier la déviation par rapport à la directive ICH CPMP/ICH/2711/99 « Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population » et le fondement de la distinction entre les catégories 0-14 et 15-28 jours au lieu de la définition plus générale du terme *nouveau-né*, à savoir « jusqu'à 28 jours après la naissance », ainsi que les différentes posologies utilisées.

#### Questions relatives au rapport bénéfice/risque

La majorité des études ont utilisé une dose de 50 mg/kg/jour chez les nouveau-nés pour le traitement des infections. Un nombre très limité de données a été présenté sur l'utilisation de doses supérieures à 50 mg/kg/jour chez les nouveau-nés pour des pathologies autres que la méningite. Pendant les toutes premières semaines de vie, la capacité à éliminer la ceftriaxone change, mais le moment exact de ce changement n'a pas encore été réellement déterminé.

En dépit du nombre limité de données scientifiques, souvent anciennes, les recherches intensives menées par le demandeur n'ont pas permis d'établir de preuve scientifique rendant nécessaire la modification de ces recommandations posologiques qui sont autorisées depuis des années sans problème de sécurité dans plusieurs États membres. L'OMS recommande même 80 mg/kg/jour respectivement 2 x 50 mg/kg/toutes les 12 heures (dose unique maximale de 4 g) en cas de méningite chez les nouveau-nés de 7 jours à 2 mois.

La plage posologique proposée comprise entre 20-50-80 mg/kg/jour permet la poursuite d'une expérience thérapeutique à long terme soutenue par les recommandations des sociétés de recherche.

Néanmoins, il a été convenu que la ceftriaxone devait être contre-indiquée chez les nouveau-nés et les prématurés hyperbilirubinémiques ; en effet, des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de fixation à l'albumine sérique et provoquer une éventuelle encéphalopathie liée à l'hyperbilirubinémie chez ces patients. De plus, suite à la description de certains cas d'évolution fatale, il a été convenu de contre-indiquer la ceftriaxone chez les nouveau-nés devant recevoir un traitement calcique concomitant en raison des rares réactions indésirables sévères signalées chez les nouveau-nés et les prématurés, parfois fatales. Ces nouveau-nés avaient reçu par voie intraveineuse de la ceftriaxone et du calcium, parfois à différents moments et par différentes voies d'abord intraveineux. L'autopsie de ces prématurés a révélé la présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, probablement liés au faible volume sanguin des nouveau-nés, augmentant le risque de précipitation. En outre, la demi-vie de la ceftriaxone est plus longue que chez l'adulte.

Compte tenu de la longue expérience clinique en termes d'efficacité et de sécurité avec la posologie proposée, d'autres études cliniques n'ont pas été jugées nécessaires.

Le CHMP a donc décidé d'établir la recommandation posologique suivante :

### Posologie normale

La dose habituelle est de 1 à 2 g de ceftriaxone, administrés une fois par jour (toutes les 24 heures). En cas d'infections graves ou dues à des micro-organismes modérément sensibles, la posologie peut être augmentée à 4 g, administrés une fois par jour par voie intraveineuse.

#### *Nouveau-nés (0 à 14 jours) :*

20 à 50 mg par kg de poids corporel, par voie intraveineuse, administrés une fois par jour (toutes les 24 heures).

Dans les infections sévères, ne pas excéder la dose journalière de 50 mg par kg de poids corporel.

#### *Enfants âgés de 15 jours à 12 ans et pesant < 50 kg :*

20 à 80 mg par kg de poids corporel, par voie intraveineuse, une fois par jour (toutes les 24 heures).

Dans les infections sévères, ne pas excéder la dose journalière de 80 mg par kg de poids corporel, **sauf en cas de méningite (voir : recommandations particulières).**

Les enfants pesant au moins 50 kg doivent recevoir la posologie habituelle chez l'adulte en une seule injection (voir ci-dessus).

### Recommandations particulières

#### Méningite :

Le traitement est instauré à 100 mg par kg de poids corporel une fois par jour, sans dépasser 4 g par jour. Après avoir établi la sensibilité de l'agent pathogène, la posologie peut être réduite en conséquence.

Chez le nouveau-né de 0 à 14 jours, la posologie ne doit pas dépasser 50 mg/kg/24 h.

Le CHMP convient également des modifications suivantes du RCP :

#### 4.3 Contre-indications

Les nouveau-nés ou prématurés hyperbilirubinémiques ne doivent pas être traités par ceftriaxone. Des études *in vitro* ont en effet montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de fixation à l'albumine sérique et provoquer une éventuelle encéphalopathie liée à l'hyperbilirubinémie.

**Administration de calcium en raison du risque de formation d'un précipité de ceftriaxone calcique chez le nouveau-né à terme.**

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

La ceftriaxone peut précipiter dans la vésicule biliaire et les **reins** ; elle devient alors détectable sous forme d'ondes sur l'échographie (voir section 4.8). Cette situation peut se produire quel que soit l'âge mais est plus probable chez le nourrisson et le petit enfant, qui reçoivent généralement une dose de ceftriaxone plus importante par rapport à leur poids. Chez l'enfant, il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 80 mg/kg, **sauf en cas de méningite**, en raison du risque accru de calculs biliaires. L'apparition d'une lithiase biliaire ou d'une cholécystite aiguë chez l'enfant ou le nourrisson traité par ceftriaxone n'ayant pas été prouvée clairement, un traitement conservateur est recommandé en présence de précipité de ceftriaxone dans la vésicule biliaire.

#### Section 4.8

**Des réactions indésirables sévères, parfois fatales, ont été décrites dans de rares cas chez les nouveau-né à terme et le prématuré. Ces nouveau-nés avaient reçu par voie intraveineuse de la ceftriaxone et du calcium, parfois à différents moments et par différentes voies d'abord intraveineux. L'autopsie de ces prématurés a révélé la présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, probablement liés au faible volume sanguin des nouveau-nés, augmentant le risque de précipitation. En outre, la demi-vie de la ceftriaxone est plus longue que chez l'adulte.**

## **MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

Considérant que

- L'objet de la saisine était d'examiner le rapport bénéfice-risque des différentes recommandations posologiques pour le nouveau-né, en particulier en ce qui concerne la distinction entre les nouveau-nés jusqu'à 14 jours et de 15 à 27 jours et l'utilisation d'une dose supérieure à 50 mg/kg/jour
- Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par le demandeur ont été évalués en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du comité.

le CHMP a recommandé à la majorité la délivrance des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III pour Ceftriaxone Tyrol Pharma et ses dénominations associées (voir annexe I).

### **ANNEXE III**

#### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE**

**Remarque:** Les documents joints ici (RCP, étiquetage et notice) correspondent à ceux qui étaient annexés à la décision rendue par la Commission quant à cette saisine formée sur le fondement de l'article 29 et relative à des médicaments contenant de la ceftriaxone. Le texte était valable à l'époque.

Une fois la décision de la Commission connue, les autorités compétentes des États membres mettront à jour les informations relatives au produit, conformément à celle-ci. Il est donc possible que les présents textes du RCP, de l'étiquetage et de la notice ne correspondent pas aux libellés actuels.

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de 1 g contient 1 g de ceftriaxone (sous forme disodique hydratée).

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre à diluer pour injection ou perfusion

Poudre cristalline sèche, presque blanche ou jaunâtre

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Ceftriaxone est indiqué dans le traitement des infections suivantes, lorsqu'elles sont dues à des micro-organismes sensibles à la ceftriaxone et si un traitement parentéral est nécessaire (voir rubrique 5.1):

- septicémie
- méningite bactérienne
- infections des os ou des articulations
- infections de la peau ou des tissus mous
- pneumonie

Ceftriaxone est indiqué en traitement prophylactique peropératoire chez les patients ayant un certain risque d'infections postopératoires sévères (voir rubrique 4.4). Selon le type d'intervention et d'agents pathogènes attendus, la ceftriaxone doit être associée à un produit antimicrobien approprié permettant une couverture anaérobie plus large.

Il importe de respecter les recommandations officielles en vigueur concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

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

#### Voie et mode d'administration

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion, peut être administré en bolus intraveineux, par perfusion intraveineuse ou injection intramusculaire après reconstitution de la solution conformément aux instructions ci-dessous (voir rubrique 6.6).

La posologie et le mode d'administration doivent être déterminés en fonction de la sévérité et du site de l'infection, de la sensibilité du micro-organisme responsable, ainsi que de l'âge et de l'état du patient. L'injection intraveineuse doit être administrée en 2 à 4 minutes et peut être effectuée directement dans la veine ou par l'intermédiaire de la tubulure d'une perfusion intraveineuse.

L'administration par voie intramusculaire doit être réservée aux cas exceptionnels (voir rubrique 4.3), après une évaluation soignée du rapport bénéfices/risques.

En cas d'injection intramusculaire, il convient de suivre les conseils ci-dessous ainsi que ceux de la rubrique 6.6

Pour être administré par voie intramusculaire, Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable, doit être dissous dans une solution de chlorhydrate de lidocaïne puis injecté profondément dans le muscle grand fessier. La dose de ceftriaxone injectée dans chaque fesse ne doit pas dépasser 1 g. La dose journalière maximale par voie intramusculaire ne doit pas dépasser 2 g. Il convient également de prendre en considération le résumé des caractéristiques du produit relatif au chlorhydrate de lidocaïne à 1 % m/v.

#### Posologie normale

*Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant  $\geq 50$  kg :*

La dose habituelle est de 1 à 2 g de ceftriaxone, administrés en une seule injection (toutes les 24 heures). En cas d'infections graves ou dues à des micro-organismes modérément sensibles, la posologie peut être augmentée à 4 g, administrés en une seule injection par voie intraveineuse.

*Nouveau-nés (0 à 14 jours) :*

20 à 50 mg par kg de poids corporel, par voie intraveineuse, en une seule injection (toutes les 24 heures). Dans les infections sévères, ne pas excéder la dose journalière de 50 mg par kg.

*Enfants âgés de 2 semaines à 12 ans et pesant < 50 kg :*

20 à 80 mg par kg de poids corporel, par voie intraveineuse, en une seule injection (toutes les 24 heures). Dans les infections sévères, ne pas excéder la dose journalière de 80 mg par kg, sauf en cas de méningite (voir rubrique 4.2. : Recommandations posologiques particulières).

Les enfants pesant au moins 50 kg doivent recevoir la posologie habituelle chez l'adulte en une seule injection (voir ci-dessus).

*Sujets âgés :*

Pour les patients âgés, les recommandations posologiques sont les mêmes que pour les adultes – sans changement.

Groupe d'âges	Posologie normale	Fréquence
Nouveau-nés (0 à 14 jours)	20 à 50 mg/kg maximum : 50 mg/kg	une fois par jour
Enfants âgés de 2 semaines à 12 ans et pesant < 50 kg	20 à 80 mg/kg maximum : 80 mg/kg	une fois par jour
Adolescents de plus de 12 et moins de 17 ans, $\geq 50$ kg	1 à 2 g maximum : 4 g	une fois par jour
Adultes $\geq 17$ ans	1 à 2 g maximum : 4 g	une fois par jour
Sujets âgés	1 à 2 g maximum : 4 g	une fois par jour

### Recommandations posologiques particulières

#### *Méningites :*

Le traitement est instauré à 100 mg par kg une fois par jour, sans dépasser 4 g par jour. Après avoir établi la sensibilité de l'agent pathogène, la posologie peut être réduite en conséquence.

Chez le nouveau-né de 0 à 14 jours, la posologie ne doit pas dépasser 50 mg/kg/24 h.

#### *Prophylaxie peropératoire :*

La dose journalière normale de ceftriaxone doit être administrée 30 à 90 minutes avant l'intervention chirurgicale. Une seule administration est généralement suffisante.

#### *Insuffisance rénale :*

En cas de troubles de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de la ceftriaxone si la fonction hépatique est normale. Dans l'insuffisance rénale avec diminution de la clairance de la créatinine < 10 ml/min, la dose journalière de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g chez l'adulte.

#### *Insuffisance hépatique :*

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en cas d'atteinte hépatique si la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.8).

Dans les insuffisances rénales et hépatiques sévères concomitantes, il importe de surveiller régulièrement les taux sanguins de ceftriaxone et d'adapter la posologie de manière appropriée chez l'enfant et l'adulte (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Hémodialyse ou dialyse péritonéale*

Comme la ceftriaxone n'est que très peu dialysable, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire de ceftriaxone après la dialyse. Les concentrations sanguines devront néanmoins être contrôlées pour déterminer la nécessité éventuelle d'une adaptation posologique, puisque le taux d'élimination peut être réduit chez ces patients.

Chez les patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC), la ceftriaxone peut être administrée par voie intraveineuse ou peut être ajoutée directement à la solution de dialyse en cas d'infections liées à la DPAC (par exemple, 1 à 2 g de ceftriaxone dans le premier liquide de dialyse du jour du traitement) (voir rubrique 6.6).

### Durée du traitement

La durée normale du traitement dépend des caractéristiques de l'infection. Généralement, l'administration de ceftriaxone doit être poursuivie pendant au moins 48 à 72 heures après la normalisation de la température corporelle et l'obtention de preuves d'éradication bactérienne. Il convient également de prendre en considération les recommandations posologiques relatives aux indications particulières.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres céphalosporines ou à l'un des excipients.

Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate et/ou sévère à une pénicilline ou tout autre bêta-lactamine (voir rubrique 4.4).

Nouveau-nés ou prématurés hyperbilirubinémiques. Des études *in vitro* ont en effet montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de fixation à l'albumine sérique et provoquer une éventuelle encéphalopathie liée à l'hyperbilirubinémie.

Administration de calcium (risque de formation d'un précipité de ceftriaxone calcique chez le nouveau-né à terme).

L'injection intramusculaire du médicament est contre-indiquée dans les cas suivants :

- enfant de moins de 2 ans
- grossesse et allaitement

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

Dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* suspectées ou prouvées, il convient de prendre en compte les taux de résistance importants (> 60 %) vis-à-vis de la ceftriaxone dans au moins quelques pays européens (voir rubrique 5.1).

Dans les infections dues à *Pseudomonas aeruginosa* ayant une sensibilité prouvée à la ceftriaxone, il est conseillé d'associer des aminosides pour éviter l'apparition d'une résistance secondaire.

Dans les infections dues à d'autres bactéries chez les patients souffrant de fièvre neutropénique, le traitement d'intervention consiste à administrer la ceftriaxone avec un aminoside.

Il est essentiel de déterminer l'existence éventuelle d'autres types de réactions d'hypersensibilité à la pénicilline ou d'autres bêta-lactamines car il existe alors un risque d'hypersensibilité à la ceftriaxone (allergie croisée).

Les réactions d'hypersensibilité vis-à-vis de la ceftriaxone sont plus probables chez les patients ayant d'autres types de réactions d'hypersensibilité ou un asthme.

En cas de diathèse allergique, les injections par ceftriaxone doivent être effectuées avec une extrême prudence en raison du risque d'apparition rapide de réactions d'hypersensibilité et d'évolution plus sévère après injection intraveineuse (voir rubrique 4.8).

Les réactions d'hypersensibilité peuvent avoir plusieurs degrés de sévérité, jusqu'au choc anaphylactique (voir rubrique 4.8).

En cas d'insuffisance rénale sévère accompagnée d'une insuffisance hépatique, une réduction posologique est indispensable, conformément à ce qui est indiqué dans la rubrique 4.2.

En cas de troubles concomitants des fonctions rénale et hépatique, il convient de contrôler régulièrement les taux sériques de ceftriaxone.

L'administration d'antibiotiques peut provoquer l'apparition d'agents pathogènes résistants à la substance active. Il convient donc de rechercher des signes d'infections secondaires dues à ce type d'agents pathogènes (y compris, candida et champignons), pour les traiter en conséquence (voir rubrique 5.1).

L'apparition d'une colite pseudomembraneuse a été décrite avec presque tous les antibiotiques, notamment la ceftriaxone. Ce diagnostic doit être envisagé si une diarrhée apparaît pendant ou après le traitement par ceftriaxone (voir rubrique 4.8).

Le traitement à long terme nécessite une surveillance régulière des fonctions rénale et hépatique, ainsi que des paramètres hématologiques (voir rubrique 4.8).

La ceftriaxone peut précipiter dans la vésicule biliaire et les reins ; elle devient alors détectable sous forme d'ondes sur l'échographie (voir rubrique 4.8). Cette situation peut se produire quel que soit l'âge mais est plus probable chez le nourrisson et le petit enfant, qui reçoivent généralement une dose de ceftriaxone plus importante par rapport à leur poids. Chez l'enfant, il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à

80 mg/kg – sauf en cas de méningite – en raison du risque accru de calculs biliaires. L'apparition d'une lithiase biliaire ou d'une cholécystite aiguë chez l'enfant ou le nourrisson traité par ceftriaxone n'ayant pas été prouvée clairement, un traitement conservateur est recommandé en présence de précipité de Ceftriaxone dans la vésicule biliaire.

Les patients ayant des facteurs de risque de stase/boue biliaire, par exemple avant un traitement majeur, une pathologie sévère et une nutrition parentérale totale, sont plus exposés au risque de pancréatite (voir rubrique 4.8). Le rôle déclenchant des précipités biliaires liés à la ceftriaxone ne peut être écarté.

Les médicaments de la famille des céphalosporines ont tendance à être absorbés à la surface membranaire des globules rouges et à réagir avec les antibiotiques dirigés contre le médicament pour produire un test de Coombs positif et parfois une anémie hémolytique assez légère. À cet égard, une réactivité croisée avec les pénicillines est possible.

Ce médicament contient 3,6 mmol (ou 83 mg) de sodium par dose, ce qui doit être pris en considération en cas de régime désodé.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### Aminosides :

L'administration concomitante de céphalosporines et d'aminosides présente un risque accru d'ototoxicité et de néphrotoxicité, pouvant nécessiter une adaptation posologique. En outre, ces médicaments doivent être administrés séparément pour éviter toute incompatibilité physicochimique entre la ceftriaxone et l'aminoside.

Les antibiotiques bactériostatiques, comme le chloramphénicol et les tétracyclines, peuvent avoir un effet antagoniste sur l'activité de la ceftriaxone, en particulier dans les infections aiguës accompagnées d'une prolifération rapide de micro-organismes. L'utilisation simultanée de ceftriaxone et d'antibiotiques bactériostatiques n'est donc pas recommandée.

##### Ceftriaxone / probénécide :

Contrairement à d'autres céphalosporines, le probénécide n'inhibe pas la sécrétion tubulaire de ceftriaxone.

##### Contraceptifs oraux :

La ceftriaxone peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; il est donc conseillé d'utiliser des moyens contraceptifs non-hormonaux.

##### Autres :

##### *Analyses biologiques*

Dans de rares cas, le test de Coombs peut devenir faussement positif sous ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

Les méthodes non-enzymatiques de dosage de la glycosurie peuvent avoir des résultats faussement positifs. Sous traitement par ceftriaxone, il convient alors d'utiliser des méthodes de dosage enzymatiques.

La ceftriaxone peut induire des résultats de galactosémie faussement positifs.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la ceftriaxone chez la femme enceinte. La ceftriaxone traverse la barrière placentaire. Des études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.) Par mesure de précaution, la ceftriaxone ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfices/risques, notamment au cours du premier trimestre.

La ceftriaxone est excrétée à faibles concentrations dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de ceftriaxone pendant l'allaitement. Une diarrhée et une infection fongique des muqueuses peuvent apparaître chez l'enfant au sein, pouvant nécessiter un arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation ne doit pas être écartée.

*Poudre pour solution injectable – administration intramusculaire :*

L'utilisation de ceftriaxone et de lidocaïne est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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

La ceftriaxone n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La survenue d'événements indésirables comme une hypotension ou un vertige (voir rubrique 4.8) doit néanmoins être prise en considération.

#### 4.8 Effets indésirables

Des réactions indésirables sévères, parfois fatales, ont été décrites dans de rares cas chez le nouveau-né à terme et le prématuré. Ces nouveau-nés avaient reçu par voie intraveineuse de la ceftriaxone et du calcium, parfois à différents moments et par différentes voies d'abord intraveineux. L'autopsie de ces prématurés a révélé la présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, probablement liés au faible volume sanguin des nouveau-nés, augmentant le risque de précipitation. En outre, la demi-vie de la ceftriaxone est plus longue que chez l'adulte.

L'utilisation de ceftriaxone a été associée aux réactions indésirables suivantes, qui disparaissent spontanément ou à l'arrêt du traitement.

Dans cette rubrique, les effets indésirables sont définis de la façon suivante :

<i>Très fréquents :</i>	<i>( &gt; 1/10)</i>
<i>Fréquents</i>	<i>( &gt; 1/100, &lt; 1/10)</i>
<i>Peu fréquents</i>	<i>( &gt; 1/1000, &lt; 1/100)</i>
<i>Rares</i>	<i>( &gt; 1/10 000, &lt; 1/1000)</i>
<i>Très rares, y compris les cas isolés</i>	<i>( &lt; 1/10 000)</i>

##### Infections et infestations

*Peu fréquents :*

Mycose génitale.

Surinfections dues à des micro-organismes non sensibles.

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

*Rares :*

Eosinophilie, leucopénie, granulocytopénie.

*Très rares, y compris les cas isolés :*

Agranulocytose ( $< 500/\text{mm}^3$ ), surtout après un traitement de 10 jours et une dose totale de 20 g de ceftriaxone et plus ; troubles de la coagulation, thrombocytopenie. Allongement mineur du temps de prothrombine.

Anémie (y compris hémolytique)

#### Affections du système immunitaire

##### *Fréquents :*

Réactions cutanées allergiques (par exemple, dermatite, urticaire, exanthème), prurit, œdème de la peau et des articulations

##### *Rares :*

Réactions d'hypersensibilité aiguës sévères, jusqu'au choc anaphylactique.

Syndrome de Lyell/épidermolyse toxique, syndrome de Stevens-Johnson ou érythème polymorphe.

Les réactions d'hypersensibilité aiguës sévères et le choc anaphylactique nécessitent un arrêt immédiat de l'administration de ceftriaxone et l'instauration des mesures d'urgence appropriées.

#### Affections du système nerveux

##### *Peu fréquents :*

Céphalées, sensations vertigineuses, vertige.

#### Affections gastro-intestinales

##### *Peu fréquents :*

Stomatite, glossite, anorexie, nausées, vomissements, douleur abdominale, selles molles ou diarrhée. Ces effets indésirables sont généralement discrets et disparaissent souvent pendant le traitement ou à l'arrêt du traitement.

##### *Très rares :*

Entérocolite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4).

La présence d'une diarrhée sévère persistante pendant ou après le traitement doit faire évoquer une colite pseudomembraneuse, qui est une complication grave, voire fatale, surtout due à *Clostridium difficile*. Il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par la ceftriaxone en fonction de l'indication et d'instaurer des mesures de traitement appropriées, par exemple une antibiothérapie/chimiothérapie spécifique d'efficacité prouvée. Les antipéristaltiques sont contre-indiqués.

#### Affections hépatobiliaires

##### *Très fréquents :*

Chez l'enfant, formation de précipités symptomatiques de ceftriaxone calcique dans la vésicule biliaire/cholélithiase réversible. Ce trouble est rare chez l'adulte (voir ci-dessous).

##### *Fréquents :*

Elévation des taux sanguins des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines).

##### *Rares :*

Pancréatite (voir rubrique 4.4). Elévation des enzymes hépatiques.

Formation de précipités symptomatiques de ceftriaxone calcique dans la vésicule biliaire chez l'adulte, disparaissant après l'arrêt transitoire ou définitif de la ceftriaxone. Ces opacités n'apparaissent généralement qu'après l'administration de doses plus élevées que celles recommandées. Dans les rares cas dans lesquels les précipités s'accompagnent de symptômes cliniques douloureux, des mesures symptomatiques sont recommandées et l'arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

#### Affections du rein et des voies urinaires

##### *Peu fréquents :*

Oligurie, augmentation de la créatininémie.

*Rares :*

Formation de précipités de ceftriaxone dans les reins chez l'enfant, surtout l'enfant de plus de 3 ans recevant des doses journalières élevées (par exemple, au moins 80 mg/kg par jour) ou des doses totales supérieures à 10 g de ceftriaxone et présentant plusieurs facteurs de risque (par exemple, apports hydriques limités). Cette symptomatologie disparaît cependant à l'arrêt de la ceftriaxone.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

*Fréquents :*

Phlébite après administration intraveineuse. Ce risque peut être réduit en pratiquant une injection lente (pendant 2 à 4 minutes).

Douleur au point d'injection.

L'injection intraveineuse rapide peut provoquer des réactions d'intolérance sous forme de sensation de chaleur ou de nausées, ce qui peut être évité par injection lente (pendant 2 à 4 minutes).

L'injection intramusculaire s'accompagne souvent d'une douleur et d'une induration tissulaire au site d'injection.

### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

#### Symptômes d'intoxication

Les signes typiques de surdosage correspondent généralement au profil des réactions indésirables. En présence d'une néphropathie ou d'une cholélithiase, des coliques apparaissent très rarement à fortes doses, administrées plus fréquemment et plus rapidement que selon les recommandations.

#### Traitement de l'intoxication

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne sont d'aucune aide pour diminuer la concentration sanguine excessive en ceftriaxone. Il n'existe aucun antidote spécifique. Des mesures thérapeutiques symptomatiques sont indiquées.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Céphalosporines et substances apparentées, code ATC : J01DD04

#### Mécanisme d'action

La ceftriaxone a une activité bactéricide résultant de l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. La ceftriaxone est très stable en présence de  $\beta$ -lactamases produites par les bactéries Gram-négatives et Gram-positives.

Des effets synergiques de la ceftriaxone et des aminosides sur certaines bactéries Gram-négatives ont été remarqués in vitro.

#### Mécanisme de résistance

La ceftriaxone est active contre les organismes produisant certains types de bêta-lactamases, par exemple TEM-1. Elle est cependant inactivée par les bêta-lactamases ayant la capacité d'hydrolyser efficacement les céphalosporines, comme bon nombre de bêta-lactamases à spectre étendu et de céphalosporinases chromosomiques, comme les enzymes de type Amp<sup>C</sup>. Il est entendu que la ceftriaxone ne peut pas être

aussi active contre la majorité des bactéries ayant des protéines de fixation de la pénicilline mais une affinité réduite pour les médicaments à base de bêta-lactamases. La résistance peut également être due à une imperméabilité bactérienne ou à la présence de pompes bactériennes expulsant le médicament. Le même micro-organisme peut posséder plusieurs de ces quatre moyens de résistance.

### Limites

Les limites des concentrations minimales inhibitrices (CMI, selon l'Institut allemand de normalisation DIN 58940) sont de 4 mg/l, – (sensible) et 32 mg/l (résistant).

Les limites des CMI selon le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et biologiques), précédemment National Committee for Clinical Laboratory Standards (Comité national des normes biologiques cliniques) sont de 8 µg/ml (sensible), 16-32 µg/ml (intermédiaire) et 64 µg/ml (résistant) pour les entérobactéries et les staphylocoques.

Les valeurs respectives pour *Streptococcus pneumoniae* sont de 0,5 µg/ml (sensible), 1 µg/ml (intermédiaire) et 2 µg/ml (résistant).

La limite de sensibilité est de 2 µg/ml pour *Haemophilus* spp. et 0,25 µg/ml pour *Neisseria gonorrhoea*.

Les valeurs respectives pour les anaérobies sont de 16 µg/ml (sensible), 32 µg/ml (intermédiaire) et 64 µg/ml (résistant).

### Microbiologie

La prévalence des résistances acquises peut varier géographiquement et avec le temps selon les espèces et il est donc conseillé de disposer d'informations locales sur les résistances, notamment pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, on demandera l'avis d'un spécialiste dès lors que la prévalence locale des résistances est telle que l'utilité de l'agent dans certains types d'infections reste douteuse.

#### **Espèces généralement sensibles**

##### **Aérobies Gram +**

*Staphylococcus aureus*\*(MSSA)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus bovis*  
*Streptococcus pyogenes* \*  
*Streptococcus pneumoniae* \*

##### **Anaérobies Gram +**

*Peptococcus niger*  
*Peptostreptococcus* spp.

##### **Aérobies Gram -**

*Citrobacter koseri*<sup>1</sup>  
*Escherichia coli*<sup>\*1</sup>  
*Haemophilus influenzae* \*  
*Haemophilus parainfluenzae* \*  
*Klebsiella pneumoniae* \*<sup>1</sup>  
*Klebsiella oxytoca* \*<sup>1</sup>  
*Moraxella catarrhalis* \*  
*Morganella morganii*<sup>1</sup>  
*Neisseria meningitidis* \*

*Proteus mirabilis*<sup>\*1</sup>  
*Proteus vulgaris*<sup>1</sup>  
*Providencia spp.*<sup>1</sup>  
*Salmonella spp.*<sup>1</sup>  
*Serratia spp.*<sup>1</sup>  
*Shigella spp.*

**Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème**

**Aérobies Gram +**

*Staphylococcus epidermidis*<sup>\*\$</sup> (MSSE)

**Aérobies Gram -**

*Citrobacter freundii*<sup>1</sup>  
*Enterobacter spp.*<sup>1,3</sup>  
*Pseudomonas aeruginosa*<sup>\$2</sup>

**Espèces résistantes de façon inhérente**

**Aérobies Gram +**

*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*  
*Listeria monocytogenes*  
*Staphylococcus aureus* MRSA  
*Staphylococcus epidermidis* MRSE

**Anaérobies Gram +**

*Clostridium difficile*

**Aérobies Gram -**

*Acinetobacter spp.*  
*Achromobacter spp.*  
*Aeromonas spp.*  
*Alcaligenes spp.*  
*Flavobacterium spp.*  
*Legionella gormanii*

**Anaérobies Gram -**

*Bacteroides spp.*

**Autres**

*Chlamydia spp.*  
*Chlamydophila spp.*  
*Mycobacterium spp.*  
*Mycoplasma spp.*  
*Rickettsia spp.*  
*Ureaplasma urealyticum*

\* L'efficacité clinique a été démontrée sur des souches sensibles dans des indications cliniques approuvées

§ Espèces ayant une sensibilité intermédiaire naturelle

1 Certaines souches produisent des céphalosporinases chromosomiques inductibles ou à dérégulation stable et des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et sont donc cliniquement résistantes aux céphalosporines.

2 Dans l'infection suspectée ou prouvée à *Pseudomonas*, l'association à un aminoside est nécessaire.

3 L'efficacité clinique a été démontrée sur des isolats sensibles d'*Enterobacter cloacae* et d'*Enterobacter aerogenes* dans des indications cliniques approuvées.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La ceftriaxone est une céphalosporine à usage parentéral. Elle n'est pas absorbée après administration orale.

Après une dose de 1 à 2 g, les concentrations restent supérieures aux CMI pour la plupart des agents pathogènes responsables d'infection pendant plus de 24 heures dans plus de 60 tissus différents (y compris les poumons, le cœur, les voies biliaires, le foie, les amygdales, l'oreille moyenne, les muqueuses nasales, les os) et de nombreux liquides tissulaires (notamment le liquide céphalorachidien, le liquide pleural et les liquides prostatique et synovial).

### Absorption

La ceftriaxone est complètement absorbée après administration intramusculaire et des concentrations plasmatiques maximales (environ 80 mg/l) sont atteintes 2 à 3 heures après l'administration.

### Distribution

La ceftriaxone est bien distribuée dans différents compartiments et franchit la barrière placentaire. Le volume moyen de distribution chez l'adulte en bonne santé est de 0,13 l/kg.

La ceftriaxone est liée de façon réversible à l'albumine. Sa fixation est de 95 % à des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l et diminue avec l'augmentation de la concentration (jusqu'à 85 % à des concentrations plasmatiques de ceftriaxone de 300 µg/ml).

### Taux sanguins

1,5, 4, 12 et 24 heures après le début d'une perfusion intraveineuse de 1 g de ceftriaxone en 30 minutes, les taux sanguins atteints ont été de respectivement 123,2 µg/ml, 94,81, 57,8, 20,2 et 4,6 µg/ml

Après une injection intramusculaire de 1 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques ont atteint 79,2 µg/ml au bout de 1,5 heures, puis respectivement 58,2, 35,5 et 7,8 µg/ml à 4, 12 et 24 heures.

La ceftriaxone pénètre dans les méninges inflammatoires du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant. Dans le LCR, les concentrations maximales sont de 18 mg/l après l'administration intraveineuse de 50 à 100 mg/kg en quatre heures environ. Dans la méningite chez l'adulte, les concentrations thérapeutiques sont atteintes 2 à 24 heures après l'administration de 50 mg/kg.

La ceftriaxone traverse le placenta et est excrété dans le lait maternel à faibles concentrations.

### Biotransformation

La ceftriaxone ne subit pas de métabolisme systémique mais est dégradée dans l'intestin grêle sous l'effet des bactéries.

### Elimination

Sur une plage de doses de 0,15 à 3 g, la demi-vie d'élimination est comprise entre 6 et 9 heures, la clairance plasmatique totale entre 0,6 et 1,4 l/h et la clairance rénale entre 0,3 et 0,7 l/h.

Au total, 50 à 60 % de la ceftriaxone sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine alors que le reste est excrété sous forme microbiologiquement inactive dans la bile puis les fèces.

La ceftriaxone se concentre dans l'urine, les concentrations urinaires étant 5 à 10 fois supérieures à celles trouvées dans le plasma.

La ceftriaxone ne peut pas être éliminée par dialyse (aussi bien hémodialyse que dialyse péritonéale).

L'excrétion urinaire est due à une filtration glomérulaire et il n'y a pas d'excrétion tubulaire. Par conséquent, l'administration concomitante de probénécide ne doit pas augmenter les concentrations plasmatiques de ceftriaxone, ce qui a été vérifié même à doses élevées de probénécide (jusqu'à 1 à 2 g).

### Non-linéarité

La pharmacocinétique de la ceftriaxone est non linéaire par rapport à la dose. Cette non-linéarité est expliquée par une diminution dose-dépendante de la liaison aux protéines plasmatiques, qui conduit à une augmentation de la distribution et de l'élimination.

A l'exception de la demi-vie d'élimination, tous les paramètres pharmacocinétiques sont dépendants de la dose. L'administration répétée de 0,5 à 2 g de ceftriaxone conduit à une accumulation de 15 à 36 % au-dessus des valeurs observées après administration d'une dose unique.

### Groupes particuliers de patients

#### *Sujet âgé de plus de 75 ans :*

La demi-vie d'élimination plasmatique de la ceftriaxone est environ 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'adulte jeune.

Chez le nouveau-né âgé de 3 jours, la demi-vie sérique de la ceftriaxone est d'environ 16 heures, contre environ 9 heures chez le nouveau-né âgé de 9 à 30 jours.

#### *Insuffisant rénal et/ou hépatique :*

L'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion biliaire de la ceftriaxone, alors que l'insuffisance hépatique est associée à une augmentation de l'excrétion rénale. La demi-vie d'élimination plasmatique de la ceftriaxone n'est presque pas augmentée chez ces patients. Lorsqu'il existe une insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination plasmatique de la ceftriaxone peut être augmentée.

En cas d'insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie est nettement plus élevée et atteint environ 14 heures.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Chez l'animal, les réactions indésirables (par exemple troubles gastro-intestinaux et néphrotoxicité) associées aux fortes doses parentérales de céphalosporines peuvent disparaître après administration répétée.

A fortes doses de ceftriaxone, on a observé une diarrhée, des calculs biliaires dans la vésicule et une néphropathie chez le singe et le chien.

La ceftriaxone n'a pas d'effet sur la fertilité et la reproduction. Elle n'a pas non plus d'effet mutagène.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Néant

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. La ceftriaxone n'est notamment pas compatible avec les solutions contenant du calcium comme la solution de Hartmann ou la solution de Ringer.

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

### **6.3 Durée de conservation**

Flacon non ouvert :

2 ans.

Après ouverture & reconstitution :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation est de 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé de façon extemporanée. Si cela n'est pas le cas, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à 2-8°C ; au delà, il convient d'éliminer la partie non utilisée de la solution.

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

Flacon non ouvert :

Conserver le flacon dans son emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

Concernant les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir la rubrique 6.3.

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

Flacons en verre transparent de type III (15 ml), munis d'un bouchon en caoutchouc d'isoprène/isobutène halogéné et d'une capsule en aluminium avec une partie détachable en plastique.

Tailles des conditionnements : 1, 5, 10 flacons.

Conditionnements hospitaliers : 10, 25, 50 100 flacons.

Il se peut que toutes ces présentations ne soient pas commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Les produits non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

*Injection intraveineuse*

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion doit être dissous dans 10 ml d'eau pour préparations injectables (pour un volume final de 10,8 ml, concentration 93 mg/ml). L'injection intraveineuse doit être administrée en 2 à 4 minutes et peut

être effectuée directement dans la veine ou par l'intermédiaire de la tubulure d'une perfusion intraveineuse (voir rubrique 4.2).

#### *Perfusion intraveineuse*

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion doit être dissous dans l'une des solutions sans calcium suivantes : solution de chlorure de sodium à 0,9 %, solution de chlorure de sodium à 0,45 % et de glucose à 2,5 %, solution de glucose à 5 % ou 10 %, dextran 6 % dans une solution de glucose à 5 %, solution d'hydroxyéthylamidon de 6 à 10 %. Voir également les informations mentionnées dans la rubrique 6.2

La reconstitution de la solution prête à l'emploi doit être effectuée en deux temps pour permettre de reconstituer le volume nécessaire de solution pour perfusion :

1. Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion est reconstitué en injectant 10 ml de l'un des liquides intraveineux compatibles dans son flacon. Cette solution doit ensuite être transférée dans une poche de perfusion appropriée, en respectant des conditions aseptiques contrôlées et validées.
2. Cette solution doit ensuite être diluée dans 9 ml supplémentaires de diluant, pour un volume final de 20,5 ml et une concentration de 49 mg/ml.

Ce volume de 20,5 ml de solution reconstituée pour perfusion doit être administré immédiatement sous forme de perfusion courte, de 30 minutes.

Il convient de calculer proportionnellement les quantités plus faibles, correspondant à des doses plus faibles en mg/kg.

#### *Injection intramusculaire*

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion doit être dissous dans 3,5 ml d'une solution injectable de chlorhydrate de lidocaïne à 1 % (m/v).

La solution (pour un volume final de 4,2 ml et une concentration de 238 mg/ml) doit être administrée par injection intramusculaire profonde. Les posologies supérieures à 1 g doivent être réparties sur plusieurs sites d'injection, puisque l'injection unilatérale de ceftriaxone ne doit pas dépasser 1 g.

Les solutions dissoutes dans la lidocaïne ne doivent pas être administrées par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4).

La ceftriaxone ne doit pas être mélangée dans la même seringue avec des médicaments autres que la solution de chlorhydrate de lidocaïne à 1 % (m/v) (pour injection intramusculaire uniquement).

La solution reconstituée doit être agitée pendant 60 secondes pour garantir la dissolution complète de la ceftriaxone.

Après reconstitution de la solution injectable par voie intramusculaire ou intraveineuse, la poudre blanche à jaunâtre donne une solution de couleur jaune pâle à ambre.

Les solutions reconstituées doivent être soigneusement examinées puisque seules les solutions limpides dépourvues de particules doivent être utilisées. Le produit reconstitué est destiné à un usage unique et toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter dans chaque pays.]

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter dans chaque pays.]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter dans chaque pays.]

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 2 g, poudre pour solution pour perfusion [voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de 2 g contient 2 g de ceftriaxone (sous forme disodique hydratée).

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre à diluer pour perfusion

Poudre cristalline sèche, presque blanche ou jaunâtre

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Ceftriaxone est indiqué dans le traitement des infections suivantes, lorsqu'elles sont dues à des micro-organismes sensibles à la ceftriaxone et si un traitement parentéral est nécessaire (voir rubrique 5.1):

- septicémie
- méningite bactérienne
- infections des os ou des articulations
- infections de la peau ou des tissus mous
- pneumonie

Ceftriaxone est indiqué en traitement prophylactique peropératoire chez les patients ayant un certain risque d'infections postopératoires sévères (voir rubrique 4.4). Selon le type d'intervention et d'agents pathogènes attendus, la ceftriaxone doit être associée à un produit antimicrobien approprié permettant une couverture anaérobie plus large.

Il importe de respecter les directives locales en vigueur concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

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

#### Voie et mode d'administration

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autre dénominations (voir Annexe I) 2 g, poudre pour solution pour perfusion, doit être administré en perfusion intraveineuse après reconstitution de la solution conformément aux instructions ci-dessous (voir la rubrique 6.6).

La posologie doit être déterminée en fonction de la sévérité et du site de l'infection, de la sensibilité du micro-organisme responsable, ainsi que de l'âge et de l'état du patient.

Pour d'autres voies d'administration, d'autres dosages de Ceftriaxone sont disponibles.

#### Posologie normale

*Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant  $\geq 50$  kg :*

La dose habituelle est de 1 à 2 g de ceftriaxone, administrés une fois par jour (toutes les 24 heures). En cas d'infections graves ou dues à des micro-organismes modérément sensibles, la posologie peut être augmentée à 4 g, administrés une fois par jour par voie intraveineuse.

*Nouveau-nés (0 à 14 jours) :*

20 à 50 mg par kg de poids corporel, par voie intraveineuse, une fois par jour (toutes les 24 heures). Dans les infections sévères, ne pas excéder la dose journalière de 50 mg par kg.

*Enfants âgés de 2 semaines à 12 ans et pesant < 50 kg :*

20 à 80 mg par kg de poids corporel, par voie intraveineuse, une fois par jour (toutes les 24 heures). Dans les infections sévères, ne pas excéder la dose journalière de 80 mg par kg, sauf en cas de méningite (voir la rubrique 4.2. : Recommandations particulières).

Les enfants pesant au moins 50 kg doivent recevoir la posologie habituelle chez l'adulte en une seule injection (voir ci-dessus).

*Sujets âgés :*

Pour les patients âgés, les recommandations sont les mêmes que pour les adultes – sans changement.

Groupe d'âges	Posologie normale	Fréquence
Nouveau-nés (0 à 14 jours)	20 à 50 mg/kg maximum : 50 mg/kg	une fois par jour
Enfants âgés de 2 semaines à 12 ans et pesant < 50 kg	20 à 80 mg/kg maximum : 80 mg/kg	une fois par jour
Adolescents de plus de 12 et moins de 17 ans, ≥ 50 kg	1 à 2 g maximum : 4 g	une fois par jour
Adultes ≥ 17 ans	1 à 2 g maximum : 4 g	une fois par jour
Sujets âgés	1 à 2 g maximum : 4 g	une fois par jour

### Recommandations particulières

*Méningites :*

Le traitement est instauré à 100 mg/kg une fois par jour, sans dépasser 4 g par jour. Après avoir établi la sensibilité de l'agent pathogène, la posologie peut être réduite en conséquence. Chez le nouveau-né de 0 à 14 jours, la posologie ne doit pas dépasser 50 mg/kg/24 h.

*Prophylaxie peropératoire :*

La dose journalière normale de ceftriaxone doit être administrée 30 à 90 minutes avant l'intervention chirurgicale. Une seule administration est généralement suffisante.

*Insuffisance rénale :*

En cas de troubles de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de la ceftriaxone si la fonction hépatique est normale. En cas d'insuffisance rénale avec diminution de la clairance de la créatinine < 10 ml/min, la dose journalière de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g chez l'adulte.

### *Insuffisance hépatique :*

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en cas d'atteinte hépatique si la fonction rénale est normale (voir la rubrique 4.8).

Dans les insuffisances rénales et hépatiques sévères concomitantes, il importe de surveiller régulièrement les taux sanguins de ceftriaxone et d'adapter la posologie de manière appropriée chez l'enfant et l'adulte (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

### *Hémodialyse ou dialyse péritonéale*

Comme la ceftriaxone n'est que très peu dialysable, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire de ceftriaxone après la dialyse. Les concentrations sanguines devront néanmoins être contrôlées pour déterminer la nécessité éventuelle d'une adaptation posologique, puisque le taux d'élimination peut être réduit chez ces patients.

Chez les patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC), la ceftriaxone peut être administrée par voie intraveineuse ou peut être ajoutée directement à la solution de dialyse en cas d'infections liées à la DAPC (par exemple, 1 à 2 g de ceftriaxone dans le premier liquide de dialyse du jour du traitement) (voir la rubrique 6.6).

### Durée du traitement

La durée normale du traitement dépend des caractéristiques de l'infection. Généralement, l'administration de la ceftriaxone doit être poursuivie pendant au moins 48 à 72 heures après la normalisation de la température corporelle et l'obtention de preuves d'éradication bactérienne. Il convient également de prendre en considération les recommandations de posologie relatives aux indications particulières.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres céphalosporines ou à l'un des excipients.

Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate et/ou sévère à une pénicilline ou tout autre bêta-lactamine (voir rubrique 4.4).

Nouveau-nés ou prématurés hyperbilirubinémiques. Des études *in vitro* ont en effet montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de fixation à l'albumine sérique et provoquer une éventuelle encéphalopathie liée à l'hyperbilirubinémie.

Administration de calcium (risque de formation d'un précipité de ceftriaxone calcique chez le nouveau-né à terme).

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

Dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* suspectées ou prouvées, il convient de prendre en compte les taux de résistance importants (> 60 %) vis-à-vis de la ceftriaxone dans au moins quelques pays européens (voir rubrique 5.1).

Dans les infections dues à *Pseudomonas aeruginosa* ayant une sensibilité prouvée à la ceftriaxone, il est conseillé d'associer des aminosides pour éviter l'apparition d'une résistance secondaire.

Dans les infections dues à d'autres bactéries chez les patients souffrant de fièvre neutropénique, le traitement d'intervention consiste à administrer la ceftriaxone avec un aminoside.

Il est essentiel de déterminer l'existence éventuelle d'autres types de réactions d'hypersensibilité à la pénicilline ou d'autres bêta-lactamines car il existe alors un risque d'hypersensibilité à la ceftriaxone (allergie croisée).

Les réactions d'hypersensibilité vis-à-vis de la ceftriaxone sont plus probables chez les patients ayant d'autres types de réactions d'hypersensibilité ou un asthme.

En cas de diathèse allergique, les injections par ceftriaxone doivent être effectuées avec une extrême prudence en raison du risque d'apparition rapide de réactions d'hypersensibilité et d'évolution plus sévère après injection intraveineuse (voir rubrique 4.8).

Les réactions d'hypersensibilité peuvent avoir plusieurs degrés de sévérité, jusqu'au choc anaphylactique (voir rubrique 4.8).

En cas d'insuffisance rénale sévère accompagnée d'une insuffisance hépatique, une réduction posologique est indispensable, conformément à ce qui est indiqué dans la rubrique 4.2.

En cas de troubles concomitants des fonctions rénale et hépatique, il convient de contrôler régulièrement les taux sériques de ceftriaxone.

L'administration d'antibiotiques peut provoquer l'apparition d'agents pathogènes résistants à la substance active. Il convient donc de rechercher des signes d'infections secondaires dues à ce type d'agents pathogènes (y compris, candida et champignons), pour les traiter en conséquence (voir rubrique 5.1).

L'apparition d'une colite pseudomembraneuse a été décrite avec presque tous les antibiotiques, notamment la ceftriaxone. Ce diagnostic doit être envisagé si une diarrhée apparaît pendant ou après le traitement par ceftriaxone (voir rubrique 4.8).

Le traitement à long terme nécessite une surveillance régulière des fonctions rénale et hépatique, ainsi que des paramètres hématologiques (voir rubrique 4.8).

La ceftriaxone peut précipiter dans la vésicule biliaire et les reins ; elle devient alors détectable sous forme d'ondes sur l'échographie (voir rubrique 4.8). Cette situation peut se produire quel que soit l'âge mais est plus probable chez le nourrisson et le petit enfant, qui reçoivent généralement une dose de ceftriaxone plus importante par rapport à leur poids. Chez l'enfant, il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 80 mg/kg – sauf en cas de méningite – en raison du risque accru de calculs biliaires. L'apparition d'une lithiase biliaire ou d'une cholécystite aiguë chez l'enfant ou le nourrisson traité par ceftriaxone n'ayant pas été prouvée clairement, un traitement conservateur est recommandé en présence de précipité de Ceftriaxone dans la vésicule biliaire.

Les patients ayant des facteurs de risque de stase/boue biliaire, par exemple avant un traitement majeur, une pathologie sévère et une nutrition parentérale totale, sont plus exposés au risque de pancréatite (voir rubrique 4.8). Le rôle déclenchant des précipités biliaires liés à la ceftriaxone ne peut être écarté.

Les médicaments de la famille des céphalosporines ont tendance à être absorbés à la surface membranaire des globules rouges et à réagir avec les antibiotiques dirigés contre le médicament pour produire un test de Coombs positif et parfois une anémie hémolytique assez légère. À cet égard, une réactivité croisée avec les pénicillines est possible.

Ce médicament contient 7,2 mmol (ou 166 mg) de sodium par dose, ce qui doit être pris en considération en cas de régime désodé.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### Aminosides :

L'administration concomitante de céphalosporines et d'aminosides présente un risque accru d'ototoxicité et de néphrotoxicité, pouvant nécessiter une adaptation posologique. En outre, ces médicaments doivent

être administrés séparément pour éviter toute incompatibilité physicochimique entre la ceftriaxone et l'aminoside.

Les antibiotiques bactériostatiques, comme le chloramphénicol et les tétracyclines, peuvent avoir un effet antagoniste sur l'activité de la ceftriaxone, en particulier dans les infections aiguës accompagnées d'une prolifération rapide de micro-organismes. L'utilisation simultanée de ceftriaxone et d'antibiotiques bactériostatiques n'est donc pas recommandée

#### Ceftriaxone / probénécide :

Contrairement à d'autres céphalosporines, le probénécide n'inhibe pas la sécrétion tubulaire de ceftriaxone.

#### Contraceptifs oraux :

La ceftriaxone peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; il est donc conseillé d'utiliser des moyens contraceptifs non-hormonaux.

#### Autres :

##### *Analyses biologiques*

Dans de rares cas, le test de Coombs peut devenir faussement positif sous ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

Les méthodes non-enzymatiques de dosage de la glycosurie peuvent avoir des résultats faussement positifs. Sous traitement par ceftriaxone, il convient alors d'utiliser des méthodes de dosage enzymatiques.

La ceftriaxone peut induire des résultats de galactosémie faussement positifs.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la ceftriaxone chez la femme enceinte. La ceftriaxone traverse la barrière placentaire. Des études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.) Par mesure de précaution, la ceftriaxone ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfices/risques, notamment au cours du premier trimestre.

La ceftriaxone est excrétée à faibles concentrations dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de ceftriaxone pendant l'allaitement. Une diarrhée et une infection fongique des muqueuses peuvent apparaître chez l'enfant au sein, pouvant nécessiter un arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation ne doit pas être écartée.

##### *Poudre pour solution injectable – administration intramusculaire :*

L'utilisation de ceftriaxone et de lidocaïne est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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

La ceftriaxone n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La survenue d'événements indésirables comme une hypotension ou un vertige (voir rubrique 4.8) doit néanmoins être prise en considération.

## 4.8 Effets indésirables

Des réactions indésirables sévères, parfois fatales, ont été décrites dans de rares cas chez le nouveau-né à terme et le prématuré. Ces nouveau-nés avaient reçu par voie intraveineuse de la ceftriaxone et du calcium, parfois à différents moments et par différentes voies d'abord intraveineux. L'autopsie de ces prématurés a révélé la présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, probablement liés au faible volume sanguin des nouveau-nés, augmentant le risque de précipitation. En outre, la demi-vie de la ceftriaxone est plus longue que chez l'adulte.

L'utilisation de ceftriaxone a été associée aux réactions indésirables suivantes, qui disparaissent spontanément ou à l'arrêt du traitement.

Dans cette rubrique, les effets indésirables sont définis de la façon suivante :

<i>Très fréquents :</i>	( > 1/10)
<i>Fréquents</i>	( > 1/100, < 1/10)
<i>Peu fréquents</i>	( > 1/1000, < 1/100)
<i>Rares</i>	( > 1/10 000, < 1/1000)
<i>Très rares, y compris les cas isolés</i>	( < 1/10 000)

### Infections et infestations

*Peu fréquents :*

Mycose génitale.

Surinfections dues à des micro-organismes non sensibles.

### Affections hématologiques et du système lymphatique

*Rares :*

Eosinophilie, leucopénie, granulocytopénie.

*Très rares, y compris les cas isolés :*

Agranulocytose (< 500/mm<sup>3</sup>), surtout après un traitement de 10 jours et une dose totale de 20 g de ceftriaxone et plus ; troubles de la coagulation, thrombocytopénie. Allongement mineur du temps de prothrombine.

Anémie (y compris hémolytique)

### Affections du système immunitaire

*Fréquents :*

Réactions cutanées allergiques (par exemple, dermatite, urticaire, exanthème), prurit, œdème de la peau et des articulations

*Rares :*

Réactions d'hypersensibilité aiguës sévères, jusqu'au choc anaphylactique.

Syndrome de Lyell/épidermolyse toxique, syndrome de Stevens-Johnson ou érythème polymorphe.

Les réactions d'hypersensibilité aiguës sévères et le choc anaphylactique nécessitent un arrêt immédiat de l'administration de ceftriaxone et l'instauration des mesures d'urgence appropriées.

### Affections du système nerveux

*Peu fréquents :*

Céphalées, sensations vertigineuses, vertige.

### Affections gastro-intestinales

*Peu fréquents :*

Stomatite, glossite, anorexie, nausées, vomissements, douleur abdominale, selles molles ou diarrhée. Ces effets indésirables sont généralement discrets et disparaissent souvent pendant le traitement ou à l'arrêt du traitement.

*Très rares :*

Entérocolite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4).

La présence d'une diarrhée sévère persistante pendant ou après le traitement doit faire évoquer une colite pseudomembraneuse, qui est une complication grave, voire fatale, surtout due à *Clostridium difficile*. Il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par la ceftriaxone en fonction de l'indication et d'instaurer des mesures de traitement appropriées, par exemple une antibiothérapie/chimiothérapie spécifique d'efficacité prouvée. Les antipéristaltiques sont contre-indiqués.

Affections hépatobiliaires

*Très fréquents :*

Chez l'enfant, formation de précipités symptomatiques de ceftriaxone calcique dans la vésicule biliaire/cholélithiase réversible. Ce trouble est rare chez l'adulte (voir ci-dessous).

*Fréquents :*

Élévation des taux sanguins des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines).

*Rares :*

Pancréatite (voir rubrique 4.4). Élévation des enzymes hépatiques.

Formation de précipités symptomatiques de ceftriaxone calcique dans la vésicule biliaire chez l'adulte, disparaissant après l'arrêt transitoire ou définitif de la ceftriaxone. Ces opacités n'apparaissent généralement qu'après l'administration de doses plus élevées que celles recommandées. Dans les rares cas dans lesquels les précipités s'accompagnent de symptômes cliniques douloureux, des mesures symptomatiques sont recommandées et l'arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires

*Peu fréquents :*

Oligurie, augmentation de la créatininémie.

*Rares :*

Formation de précipités de ceftriaxone dans les reins chez l'enfant, surtout l'enfant de plus de 3 ans recevant des doses journalières élevées (par exemple, au moins 80 mg/kg par jour) ou des doses totales supérieures à 10 g de ceftriaxone et présentant plusieurs facteurs de risque (par exemple, apports hydriques limités). Cette symptomatologie disparaît cependant à l'arrêt de la ceftriaxone.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

*Fréquents :*

Phlébite après administration intraveineuse. Ce risque peut être réduit en pratiquant une injection lente (pendant 2 à 4 minutes).

Douleur au site d'injection.

L'injection intraveineuse rapide peut provoquer des réactions d'intolérance sous forme de sensation de chaleur ou de nausées, ce qui peut être évité par injection lente (pendant 2 à 4 minutes).

L'injection intramusculaire s'accompagne souvent d'une douleur et d'une induration tissulaire au site d'injection.

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## Symptômes d'intoxication

Les signes typiques de surdosage correspondent généralement au profil des réactions indésirables. En présence d'une néphropathie ou d'une cholélithiase, des coliques apparaissent très rarement à fortes doses, administrées plus fréquemment et plus rapidement que selon les recommandations.

## Traitement de l'intoxication

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne sont d'aucune aide pour diminuer la concentration sanguine excessive en ceftriaxone. Il n'existe aucun antidote spécifique. Des mesures thérapeutiques symptomatiques sont indiquées.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Céphalosporines et substances apparentées, code ATC : J01DD04

#### Mécanisme d'action

La ceftriaxone a une activité bactéricide résultant de l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. La ceftriaxone est très stable en présence de  $\beta$ -lactamases produites par les bactéries Gram-négatives et Gram-positives.

Des effets synergiques de la ceftriaxone et des aminosides sur certaines bactéries Gram-négatives ont été remarqués in vitro.

#### Mécanisme de résistance

La ceftriaxone est active contre les organismes produisant certains types de bêta-lactamases, par exemple TEM-1. Elle est cependant inactivée par les bêta-lactamases ayant la capacité d'hydrolyser efficacement les céphalosporines, comme bon nombre de bêta-lactamases à spectre étendu et de céphalosporinases chromosomiques, comme les enzymes de type AmpC. Il est entendu que la ceftriaxone ne peut pas être aussi active contre la majorité des bactéries ayant des protéines de fixation de la pénicilline mais une affinité réduite pour les médicaments à base de bêta-lactamases. La résistance peut également être due à une imperméabilité bactérienne ou à la présence de pompes bactériennes expulsant le médicament. Le même micro-organisme peut posséder plusieurs de ces quatre moyens de résistance.

#### Limites

Les limites des concentrations minimales inhibitrices (CMI, selon l'Institut allemand de normalisation DIN 58940) sont de 4 mg/l, – (sensible) et 32 mg/l (résistant).

Les limites des CMI selon le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et biologiques), précédemment National Committee for Clinical Laboratory Standards (Comité national des normes biologiques cliniques) sont de 8  $\mu$ g/ml (sensible), 16-32  $\mu$ g/ml (intermédiaire) et 64  $\mu$ g/ml (résistant) pour les entérobactéries et les staphylocoques.

Les valeurs respectives pour *Streptococcus pneumoniae* sont de 0,5  $\mu$ g/ml (sensible), 1  $\mu$ g/ml (intermédiaire) et 2  $\mu$ g/ml (résistant).

La limite de sensibilité est de 2  $\mu$ g/ml pour *Haemophilus* spp. et 0,25  $\mu$ g/ml pour *Neisseria gonorrhoea*.

Les valeurs respectives pour les anaérobies sont de 16  $\mu$ g/ml (sensible), 32  $\mu$ g/ml (intermédiaire) et 64  $\mu$ g/ml (résistant).

#### Microbiologie

La prévalence des résistances acquises peut varier géographiquement et avec le temps selon les espèces et il est donc conseillé de disposer d'informations locales sur les résistances, notamment pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, on demandera l'avis d'un spécialiste dès lors que la prévalence locale des résistances est telle que l'utilité de l'agent dans certains types d'infections reste douteuse.

### Espèces généralement sensibles

#### **Aérobies Gram +**

*Staphylococcus aureus*\*(MSSA)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus bovis*

*Streptococcus pyogenes*\*

*Streptococcus pneumoniae*\*

#### **Anaérobies Gram +**

*Peptococcus niger*

*Peptostreptococcus* spp.

#### **Aérobies Gram -**

*Citrobacter koseri*<sup>2</sup>

*Escherichia coli*<sup>\*1</sup>

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

*Klebsiella pneumoniae*<sup>\*1</sup>

*Klebsiella oxytoca*<sup>\*1</sup>

*Moraxella catarrhalis*\*

*Morganella morganii*<sup>1</sup>

*Neisseria meningitidis*\*

*Proteus mirabilis*<sup>\*1</sup>

*Proteus vulgaris*<sup>1</sup>

*Providencia* spp.<sup>1</sup>

*Salmonella* spp.<sup>1</sup>

*Serratia* spp.<sup>1</sup>

*Shigella* spp.

### Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème

#### **Aérobies Gram +**

*Staphylococcus epidermidis*<sup>\*§</sup> (MSSE)

#### **Aérobies Gram -**

*Citrobacter freundii*<sup>1</sup>

*Enterobacter* spp.<sup>1,3</sup>

*Pseudomonas aeruginosa*<sup>§2</sup>

### **Espèces résistantes de façon inhérente**

#### **Aérobies Gram +**

*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*  
*Listeria monocytogenes*  
*Staphylococcus aureus* MRSA  
*Staphylococcus epidermidis* MRSE

#### **Anaérobies Gram +**

*Clostridium difficile*

#### **Aérobies Gram -**

*Acinetobacter* spp.  
*Achromobacter* spp.  
*Aeromonas* spp.  
*Alcaligenes* spp.  
*Flavobacterium* spp.  
*Legionella gormanii*

#### **Anaérobies Gram -**

*Bacteroides* spp.

#### **Autres**

*Chlamydia* spp.  
*Chlamydophila* spp.  
*Mycobacterium* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Rickettsia* spp.  
*Ureaplasma urealyticum*

\* L'efficacité clinique a été démontrée sur des souches sensibles dans des indications cliniques approuvées

§ Espèces ayant une sensibilité intermédiaire naturelle

1 Certaines souches produisent des céphalosporinases chromosomiques inductibles ou à dérégulation stable et des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et sont donc cliniquement résistantes aux céphalosporines.

2 Dans l'infection suspectée ou prouvée à *Pseudomonas*, l'association à un aminoside est nécessaire.

3 L'efficacité clinique a été démontrée sur des isolats sensibles d'*Enterobacter cloacae* et d'*Enterobacter aerogenes* dans des indications cliniques approuvées.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La ceftriaxone est une céphalosporine à usage parentéral. Elle n'est pas absorbée après administration orale.

Après une dose de 1 à 2 g, les concentrations restent supérieures aux CMI pour la plupart des agents pathogènes responsables d'infection pendant plus de 24 heures dans plus de 60 tissus différents (y

compris les poumons, le cœur, les voies biliaires, le foie, les amygdales, l'oreille moyenne, les muqueuses nasales, les os) et de nombreux liquides tissulaires (notamment le liquide céphalorachidien, le liquide pleural et les liquides prostatique et synovial).

#### Absorption

La ceftriaxone est complètement absorbée après administration intramusculaire et des concentrations plasmatiques maximales (environ 80 mg/l) sont atteintes 2 à 3 heures après l'administration.

#### Distribution

La ceftriaxone est bien distribuée dans différents compartiments et franchit la barrière placentaire. Le volume moyen de distribution chez l'adulte en bonne santé est de 0,13 l/kg.

La ceftriaxone est liée de façon réversible à l'albumine. Sa fixation est de 95 % à des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l et diminue avec l'augmentation de la concentration (jusqu'à 85 % à des concentrations plasmatiques de ceftriaxone de 300 µg/ml).

#### Taux sanguins

1,5, 4, 12 et 24 heures après le début d'une perfusion intraveineuse de 1 g de ceftriaxone en 30 minutes, les taux sanguins atteints ont été de respectivement 123,2 µg/ml, 94,81, 57,8, 20,2 et 4,6 µg/ml

Après une injection intramusculaire de 1 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques ont atteint 79,2 µg/ml au bout de 1,5 heures, puis respectivement 58,2, 35,5 et 7,8 µg/ml à 4, 12 et 24 heures.

La ceftriaxone pénètre dans les méninges inflammatoires du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant. Dans le LCR, les concentrations maximales sont de 18 mg/l après l'administration intraveineuse de 50 à 100 mg/kg en quatre heures environ. Dans la méningite chez l'adulte, les concentrations thérapeutiques sont atteintes 2 à 24 heures après l'administration de 50 mg/kg.

La ceftriaxone traverse le placenta et est excrété dans le lait maternel à faibles concentrations.

#### Biotransformation

La ceftriaxone ne subit pas de métabolisme systémique mais est dégradée dans l'intestin grêle sous l'effet des bactéries.

#### Élimination

Sur une plage de doses de 0,15 à 3 g, la demi-vie d'élimination est comprise entre 6 et 9 heures, la clairance plasmatique totale entre 0,6 et 1,4 l/h et la clairance rénale entre 0,3 et 0,7 l/h.

Au total, 50 à 60 % de la ceftriaxone sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine alors que le reste est excrété sous forme microbiologiquement inactive dans la bile puis les fèces.

La ceftriaxone se concentre dans l'urine, les concentrations urinaires étant 5 à 10 fois supérieures à celles trouvées dans le plasma.

La ceftriaxone ne peut pas être éliminée par dialyse (aussi bien hémodialyse que dialyse péritonéale).

L'excrétion urinaire est due à une filtration glomérulaire et il n'y a pas d'excrétion tubulaire. Par conséquent, l'administration concomitante de probénécide ne doit pas augmenter les concentrations plasmatiques de ceftriaxone, ce qui a été vérifié même à doses élevées de probénécide (jusqu'à 1 à 2 g).

#### Non-linéarité

La pharmacocinétique de la ceftriaxone est non linéaire par rapport à la dose. Cette non-linéarité est expliquée par une diminution dose-dépendante de la liaison aux protéines plasmatiques, qui conduit à une augmentation de la distribution et de l'élimination.

À l'exception de la demi-vie d'élimination, tous les paramètres pharmacocinétiques sont dépendants de la dose. L'administration répétée de 0,5 à 2 g de ceftriaxone conduit à une accumulation de 15 à 36 % au-dessus des valeurs observées après administration d'une dose unique.

## Groupes particuliers de patients

### *Sujet âgé de plus de 75 ans :*

La demi-vie d'élimination plasmatique de la ceftriaxone est environ 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'adulte jeune.

Chez le nouveau-né âgé de 3 jours, la demi-vie sérique de la ceftriaxone est d'environ 16 heures, contre environ 9 heures chez le nouveau-né âgé de 9 à 30 jours.

### *Insuffisant rénal et/ou hépatique :*

L'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion biliaire de la ceftriaxone, alors que l'insuffisance hépatique est associée à une augmentation de l'excrétion rénale. La demi-vie d'élimination plasmatique de la ceftriaxone n'est presque pas augmentée chez ces patients. Lorsqu'il existe une insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination plasmatique de la ceftriaxone peut être augmentée.

En cas d'insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie est nettement plus élevée et atteint environ 14 heures.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Chez l'animal, les réactions indésirables (par exemple troubles gastro-intestinaux et néphrotoxicité) associées aux fortes doses parentérales de céphalosporines peuvent disparaître après administration répétée.

A fortes doses de ceftriaxone, on a observé une diarrhée, des calculs biliaires dans la vésicule et une néphropathie chez le singe et le chien.

La ceftriaxone n'a pas d'effet sur la fertilité et la reproduction. Elle n'a pas non plus d'effet mutagène.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Néant

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. La ceftriaxone n'est notamment pas compatible avec les solutions contenant du calcium comme la solution de Hartmann ou la solution de Ringer.

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

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert :

2 ans.

#### Après ouverture & reconstitution :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation est de 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé de façon extemporanée. Si cela n'est pas le cas, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à 2-8°C ; au delà, il convient d'éliminer la partie non utilisée de la solution.

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

##### Flacon non ouvert :

Conserver le flacon dans son emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

Concernant les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir la rubrique 6.3.

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

Flacons en verre transparent de type II (50 ml) munis d'un bouchon en caoutchouc d'isoprène/isobutène halogéné et d'une capsule en aluminium avec une partie détachable en plastique.

Tailles des conditionnements : 1, 5, 10 flacons.

Conditionnements hospitaliers : 10, 25, 50 100 flacons.

Il se peut que toutes ces présentations ne soient pas commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Les produits non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur.

##### Instructions pour l'utilisation et la manipulation

##### *Perfusion intraveineuse*

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 2 g, poudre pour perfusion doit être dissous dans 40 ml de l'une des solutions sans calcium suivantes : solution de chlorure de sodium à 0,9 %, solution de chlorure de sodium à 0,45 % et de glucose à 2,5 %, solution de glucose à 5 % ou 10 %, dextran 6 % dans une solution de glucose à 5 %, solution d'hydroxyéthylamidon de 6 à 10 % (volume final de 41,0 ml, concentration 49 mg/ml). Voir également les informations mentionnées dans la rubrique 6.2. La perfusion doit être administrée en 30 minutes minimum.

La solution reconstituée doit être agitée pendant 60 secondes pour garantir la dissolution complète de la ceftriaxone.

Après reconstitution de la solution pour perfusion intraveineuse, la poudre blanche à jaunâtre donne une solution de couleur jaune pâle à ambre.

Les solutions reconstituées doivent être soigneusement examinées puisque seules les solutions limpides dépourvues de particules doivent être utilisées. Le produit reconstitué est destiné à un usage unique et toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter dans chaque pays.]

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter dans chaque pays.]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter dans chaque pays.]

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Boîte en carton

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ceftriaxone Tyrol Pharma et dénominations associées 1 g (voir Annexe I), poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 1 g contient 1g de ceftriaxone (sous forme disodique hydratée). teneur en sodium de la poudre : 83 mg, équivalent à 3,6 mmol).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Les solutions reconstituées doivent être utilisées de façon extemporanée. Seules les solutions limpides doivent être utilisées.

Lire la notice avant utilisation.

Pour voie intramusculaire et intraveineuse

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon dans son emballage extérieur.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTSS'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter dans chaque pays.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter dans chaque pays.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter dans chaque pays.]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Flacon

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autre dénominations (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 1 g contient 1g de ceftriaxone (sous forme disodique hydratée). teneur en sodium de la poudre : 83 mg, équivalent à 3,6 mmol).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Les solutions reconstituées doivent être utilisées de façon extemporanée. Seules les solutions limpides doivent être utilisées.

Lire la notice avant utilisation.

Pour voie intramusculaire et intraveineuse

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon dans son emballage extérieur.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter dans chaque pays.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter dans chaque pays.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter dans chaque pays.]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Boîte en carton

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ceftriaxone Tyrol Pharma et autres dénominations (voir Annexe I) 2 g, poudre pour solution pour perfusion [voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 2 g contient 2 g de ceftriaxone (sous forme disodique hydratée). teneur en sodium de la poudre : 166 mg, équivalent à 7,2 mmol).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Les solutions reconstituées doivent être utilisées de façon extemporanée. Seules les solutions limpides doivent être utilisées.

Lire la notice avant utilisation.

Pour voie intraveineuse

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon dans son emballage extérieur.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTSS'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter dans chaque pays.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter dans chaque pays.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter dans chaque pays.]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Flacon

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ceftriaxone Tyrol Pharma et dénominations associées 2 g (voir Annexe I), poudre pour solution pour perfusion  
[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 2 g contient 2 g de ceftriaxone (sous forme disodique hydratée). teneur en sodium de la poudre : 166 mg, équivalent à 7,2 mmol).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Les solutions reconstituées doivent être utilisées de façon extemporanée. Seules les solutions limpides doivent être utilisées.

Lire la notice avant utilisation.

Pour voie intraveineuse

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon dans son emballage extérieur.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[voir Annexe I – A compléter dans chaque pays]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter dans chaque pays.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter dans chaque pays.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter dans chaque pays.]

**NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

### **Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion (ceftriaxone sodique)**

#### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g
3. Comment utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g
6. Informations supplémentaires

#### **1. Qu'est-ce que Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g et dans quel cas est-il utilisé ?**

La ceftriaxone est un antibiotique qui appartient à une famille d'antibiotiques appelée les céphalosporines, des produits comparables à la pénicilline.

La ceftriaxone est bactéricide et peut être utilisée contre différents types d'infections.

Comme tous les antibiotiques, la ceftriaxone n'est efficace que contre certains types de bactéries et ne peut donc être utilisée que pour certains types d'infection.

La ceftriaxone est indiquée pour traiter les infections suivantes :

- infection du sang (septicémie)
- infection des méninges (méningite)
- infections osseuses ou articulaires
- infections des voies respiratoires
- infections de la peau et des tissus mous

La ceftriaxone peut également être utilisée pour empêcher la survenue d'infections avant, pendant et après une intervention chirurgicale chez les patients présentant un risque d'infections sévères en cas d'opération. Selon le type d'intervention et d'agents pathogènes attendus, la ceftriaxone doit être associée à un produit antimicrobien approprié permettant une couverture antibiotique plus large contre les agents pathogènes responsables de complications.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g**

##### **N'utilisez pas Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g si :**

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la ceftriaxone ou à l'un des autres composants de ce médicament

- Vous êtes allergique (hypersensible) à un autre antibiotique de la famille des céphalosporines.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique sévère vis-à-vis de la pénicilline – ou d’un autre antibiotique de type bêta-lactamine car vous risquez d’être également allergique à ce médicament.
- Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g ne doit pas être utilisé chez le nouveau-né ayant une jaunisse (hyperbilirubinémie) ou un prématuré car la ceftriaxone, qui est la substance active de Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g, peut conduire à des complications accompagnées de lésions cérébrales possibles chez ces patients.
- Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g ne doit pas être utilisé par injection intramusculaire
  - chez l’enfant de moins de 2 ans
  - pendant la grossesse et l’allaitement
- Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g ne doit pas être utilisé avec un traitement à base de calcium en raison du risque de formation d’un précipité de ceftriaxone calcique chez le nouveau-né à terme.

Si vous avez un doute, demandez plus d’informations à votre médecin ou votre pharmacien.

**Faites attention avec Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g si :**

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un antibiotique ; dans ce cas, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament
- Vous avez déjà eu d’autre type de réactions allergiques ou de l’asthme. Les réactions d’hypersensibilité à la ceftriaxone sont plus fréquentes chez les personnes ayant une tendance allergique et pouvant atteindre différents degrés de sévérité jusqu’au choc anaphylactique.
- Vous souffrez d’insuffisance rénale et/ ou hépatique
- Vous avez déjà eu des calculs biliaire ou rénal, ou vous avez une alimentation parentérale
- Vous avez déjà eu une inflammation intestinale, appelée colite, ou toute autre pathologie intestinale sévère
- Ce médicament peut modifier les résultats de certaines analyses sanguines (test de Coombs par exemple). Si vous devez effectuer ces analyses, il est primordial que vous avertissiez le médecin que vous prenez ce médicament.

**Utilisation d’autres médicaments**

Veillez dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Ce médicament peut être modifié par les médicaments éliminés par les reins, notamment ceux qui agissent sur le fonctionnement des reins. Comme de nombreux médicaments sont dans ce cas, vous devez vérifier les possibilités d’interactions médicamenteuses avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous devez en particulier signaler à votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez :

- d’autres antibiotiques anti-infectieux de type aminosides
- des contraceptifs oraux (« pilule »). Il est alors conseillé d’utiliser d’autres moyens contraceptifs, non hormonaux.
- d’autres substances actives comme le probénécide.

Ce médicament peut modifier les résultats de certaines analyses sanguines (test de Coombs, ou mesure du taux sanguin de galactose, par exemple). Si vous devez effectuer ces analyses, il est primordial que vous avertissiez le médecin que vous prenez ce médicament.

Ce médicament peut également modifier les résultats des dosages non enzymatiques du sucre dans l’urine (glycosurie). Par conséquent, si vous êtes diabétique et que vous effectuez des contrôles réguliers de la glycosurie, signalez-le à votre médecin. Vous devrez probablement recourir à d’autres types de dosages pour surveiller votre diabète pendant que vous prenez cet antibiotique.

### **Grossesse et allaitement**

- Vous êtes enceinte ou vous pensez l'être ? Bien que ce médicament ne soit pas connu pour être nocif pour le fœtus, il ne doit être administré qu'en cas d'absolue nécessité pendant la grossesse.
- Vous allaitez ? Ce médicament ne doit pas être administré chez les femmes qui allaitent car de petites quantités peuvent pénétrer dans le lait et donc être ingérées par l'enfant nourri au sein.
- Pendant la grossesse, l'administration intramusculaire est contre-indiquée en cas d'association de ce médicament avec la lidocaïne.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut provoquer des sensations vertigineuses, susceptibles de réduire votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il est alors déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines.

### **Informations importantes concernant certains composants de Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g**

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g contient 83 mg (équivalent à environ 3,6 mmol) de sodium par dose. Par conséquent, si vous devez suivre un régime limité en sel, signalez-le à votre médecin.

## **3. Comment utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g**

Utilisez toujours Ceftriaxone conformément aux instructions de votre médecin. En cas de doute, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

La ceftriaxone est normalement administrée par un médecin ou une infirmière

- Elle est administrée sous forme d'injection.
- L'administration prend la forme d'une injection lente dans une veine ou d'une injection profonde dans un gros muscle.

La dose prescrite par votre médecin dépend du type d'infection et de sa sévérité, mais également de votre poids et du fonctionnement de vos reins. Votre médecin vous en informera. Les doses habituelles sont les suivantes :

Adultes, sujets âgés et enfants d'au moins 12 ans et pesant plus de 50 kg

- 1 à 2 g par jour en une fois
- Dans les infections graves, cette dose peut être augmentée à 4 g par jour, injectée par voie intraveineuse.

Nouveau-nés (jusqu'à 14 jours)

- 20-50 mg par kg de poids et par jour en une fois, par injection intraveineuse
- La dose ne doit pas dépasser 50 mg par kg, même en cas d'infections sévères.

Enfants âgés de 15 jours à 12 ans

- 20-80 mg par kg de poids et par jour en une fois, par injection intraveineuse
- La dose ne doit pas dépasser 80 mg par kg, même en cas d'infections sévères – excepté en cas de méningites.

Informations particulières relatives à la posologie :

- Concernant les infections des méninges (méningites), le traitement doit commencer à 100 mg par jour en une fois (sans dépasser 4 g par jour). Chez les nouveau-nés, la dose ne doit pas dépasser 50 mg/kg.
- En chirurgie, la dose journalière normale est administrée 30 à 90 minutes avant l'opération, généralement en une seule fois.
- En cas d'insuffisance rénale, la posologie ne doit pas être diminuée si la fonction hépatique est normale. Si l'insuffisance rénale est sévère (clearance de la créatinine < 10 ml/min.) la dose journalière de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g chez l'adulte.

- En cas d'insuffisance hépatique, la posologie ne doit pas être diminuée sauf s'il existe également une insuffisance rénale.
- En cas d'insuffisance hépatique et rénale sévères simultanées, les concentrations sanguines de ceftriaxone devront être surveillées régulièrement et le dosage ajusté de façon appropriée pour les enfants et les adultes.
- Si vous êtes sous dialyse, le médecin effectuera des analyses pour vérifier que votre posologie est bien adaptée.

La ceftriaxone est généralement administrée une fois par jour.

- Le traitement doit être poursuivi au moins 2 jours après normalisation de la température corporelle.
- Il peut être poursuivi pendant 7 à 14 jours.

Si le patient est un enfant âgé de moins de 2 ans ou une femme en cours de grossesse ou d'allaitement, Ceftriaxone ne doit être administré qu'en injection intraveineuse lente.

#### **Si vous avez utilisé plus de Ceftriaxone que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Ceftriaxone que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à votre médecin ou rendez vous au service des urgences le plus proche, en amenant le flacon dans son emballage pour que le personnel puisse contrôler la dose exacte utilisée.

#### **Si vous arrêtez de prendre Ceftriaxone**

Il est essentiel que ce médicament soit utilisé durant toute la durée de traitement prescrite. Le traitement ne doit pas être interrompu même si vous vous sentez mieux. Si le traitement est arrêté trop tôt, l'infection risque de redémarrer.

Si vous ne vous sentez pas bien à la fin du traitement ou si vous vous sentez mal durant le traitement, il faut le signaler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, Ceftriaxone est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

En cas d'apparition des **effets indésirables graves** suivants, arrêtez de prendre ce médicament et avertissez immédiatement votre médecin ou rendez vous au service des urgences le plus proche.

Les effets secondaires suivants sont **rare**s (chez moins de 1 personne sur 1000)

- Réactions allergiques, de type sifflements respiratoires soudains et oppression thoracique, gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, éruptions cutanées sévères pouvant évoluer vers des vésicules et siéger au niveau des yeux, de la bouche, de la gorge et des organes génitaux, perte de conscience (évanouissement).

Les effets secondaires suivants sont très rares (**chez moins de 1 personne sur 10 000**)

- Diarrhée grave, prolongée ou contenant du sang, accompagnée de douleurs gastriques ou de fièvre. Ces manifestations peuvent être les signes d'une inflammation intestinale grave appelée « colite pseudomembraneuse », pouvant survenir après un traitement par antibiotiques.

#### **Effets indésirables très fréquents (moins de 1 personne sur 10) :**

- Calculs biliaires chez les enfants

#### **Effets indésirables fréquents (moins de 1 personne sur 10) :**

- réactions allergiques (éruption cutanée, démangeaisons, éruption urticante, oedème de la peau et des articulations)
- modifications des résultats des analyses sanguines explorant la fonction hépatique
- douleur et induration au point injection (muscle)
- douleur et rougeur au point d'injection (veine)

**Effets indésirables peu fréquents (moins de 1 personne sur 100) :**

- nausées, vomissements, douleurs gastriques, diarrhée
- irritations, inflammation de la langue, perte d'appétit
- maux de tête, sensations vertigineuses
- Infections : Le traitement par ceftriaxone peut augmenter temporairement le risque d'infections liées à d'autres germes (muguet, par exemple).
- Problèmes rénaux : modifications de la fonction rénale et diminution de la production d'urine

**Effets indésirables rares (moins de 1 personne sur 1 000) :**

- crampes abdominales sévères (dues à l'inflammation du pancréas)
- Calculs biliaires chez l'adulte
- diminution du nombre de globules blancs (parfois sévère, avec risque accru d'infection sévère)
- Calculs rénaux chez l'enfant

**Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000) :**

- diminution ou altération des cellules sanguines (risque accru de saignement, ecchymose (« bleu ») ou infection)
- type d'anémie pouvant être sévère et due à la destruction des globules rouges. Si vous effectuez des analyses sanguines, signalez à la personne réalisant le prélèvement que vous prenez ce médicament car il peut interférer sur les résultats.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

## 5. Comment conserver Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ceftriaxone après la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

Les solutions doivent être utilisées immédiatement après leur reconstitution. Seules les solutions limpides doivent être utilisées.

Après ouverture du flacon, le contenu doit être utilisé immédiatement.

Toute solution injectable non utilisée doit être éliminée.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. Informations supplémentaires

**Que contient Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g :**

**Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g**

La substance active est la ceftriaxone disodique 3,5 H<sub>2</sub>O.

Chaque flacon de 1 g contient 1g de ceftriaxone (sous forme disodique hydratée).

Il n'y a pas d'autres composants.

### **A quoi ressemble Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g et contenu de l'emballage extérieur**

**Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g** : poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1 g est une poudre cristalline blanche à jaunâtre. Les solutions prêtes à l'emploi sont de couleur jaune pâle à ambre.

Ne pas utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 1 g dans les cas suivants : la solution n'est pas limpide.

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion est fourni en conditionnements de 1, 5 et 10 flacons, ainsi qu'en conditionnements hospitaliers.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Autriche

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}**

-----

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

### **Méthode et voie d'administration de Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion**

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g est injecté par voie intraveineuse (administration dans une veine) ou intramusculaire (administration dans un muscle).

*Injection intraveineuse (injection dans une veine)*

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g pour injection IV est à dissoudre dans de l'eau pour préparations injectables (concentration 0,1 g/ml).

Dissoudre le contenu d'un flacon de 1 g dans 10 ml d'eau pour préparations injectables par agitation.

L'injection doit durer entre 2 et 4 minutes.

*Perfusion intraveineuse (perfusion dans une veine)*

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g pour perfusion est administré sous forme de courte perfusion intraveineuse.

Le contenu du flacon est dissous par agitation, en faisant tourner le flacon, dans 10 ml d'une des solutions pour perfusion exempte de calcium suivantes, pour aboutir à une concentration finale de 0,1 g/ml : solution de chlorure de sodium à 0,9 %, solution de chlorure de sodium (0,45 %) et glucose (2,5 %), solution de glucose à 5 % ou 10 %, dextran 6 % dans une solution de glucose à 5 %, solution

d'hydroxyéthylamidon de 6 à 10 %. Il est encore dissous sous conditions aseptiques contrôlées et validées jusqu'à un volume final de 20,5 ml soit une concentration de 49 mg/ml.

Voir rubrique «Principales incompatibilités chimiques ».

La perfusion doit durer au moins 30 minutes.

*Injection intramusculaire (injection dans un muscle)*

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g peut être administré par voie intramusculaire.

Le contenu du flacon d'1g est complètement dissous par agitation dans 3,5 ml d'une solution injectable de chlorhydrate de lidocaïne à 1 % (concentration 0,3 g/ml).

La solution est administrée par injection profonde dans un des muscles fessiers. L'injection, unilatérale, ne doit pas dépasser la dose de 1 g de ceftriaxone.

Toute injection dans un vaisseau sanguin doit être strictement évitée..

(Veuillez lire attentivement les informations du fabricant concernant les risques liés au chlorhydrate de lidocaïne dans les documents d'information correspondants des préparations de lidocaïne).

Le traitement par injection intramusculaire ne se justifie que dans des cas exceptionnels, après une évaluation soigneuse du rapport bénéfices/risques. Voir également la rubrique 2 « Faites attention avec Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g ».

Pour d'autres voies d'administration, d'autres dosages de Ceftriaxone sont disponibles.

#### Miscibilité

En principe, les solutions de ceftriaxone doivent toujours être administrées séparément des autres solutions pour perfusion.

Les solutions de ceftriaxone ne devront en aucun cas être mélangées à des solutions contenant du calcium.

#### Principales incompatibilités chimiques

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g ne doit jamais être mélangé avec les solutions suivantes :

- solutions contenant du calcium, comme les solutions de Hartmann et Ringer.
- aminosides (en cas de traitement concomitant, ces préparations doivent être administrées séparément)
- Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g ne doit pas être administré dans la même seringue que d'autres antibiotiques ou autres agents bactéricides.
- une incompatibilité chimique vis-à-vis de la ceftriaxone a également été rapportée avec l'amsacrine (agent antitumoral), la vancomycine (antibiotique) et le fluconazole (fongicide).

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Ceftriaxone Tyrol Pharma 2 g, poudre pour solution pour perfusion (ceftriaxone sodique)**

#### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Ceftriaxone Tyrol Pharma 2 g et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 2 g
3. Comment utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 2 g
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ceftriaxone Tyrol Pharma 2 g
6. Informations supplémentaires

#### **1. Qu'est-ce que Ceftriaxone Tyrol Pharma 2 g et dans quel cas est-il utilisé ?**

La ceftriaxone est un antibiotique qui appartient à une famille d'antibiotiques appelée les céphalosporines, des produits comparables à la pénicilline.

La ceftriaxone est bactéricide et peut être utilisée contre différents types d'infections.

Comme tous les antibiotiques, la ceftriaxone n'est efficace que contre certains types de bactéries et ne peut donc être utilisée que pour certains types d'infection.

La ceftriaxone est indiquée pour traiter les infections suivantes :

- infection du sang (septicémie)
- infection des méninges (méningite)
- infections osseuses ou articulaires
- infections des voies respiratoires
- infections de la peau et des tissus mous

La ceftriaxone peut également être utilisée pour empêcher la survenue d'infections avant, pendant et après une intervention chirurgicale chez les patients présentant un risque d'infections sévères en cas d'opération. Selon le type d'intervention et d'agents pathogènes attendus, la ceftriaxone doit être associée à un produit antimicrobien approprié permettant une couverture antibiotique plus large contre les agents pathogènes responsables de complications.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g**

##### **N'utilisez pas Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g si :**

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la ceftriaxone ou à l'un des autres composants de ce médicament

- Vous êtes allergique (hypersensible) à un autre antibiotique de la famille des céphalosporines.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique sévère vis-à-vis de la pénicilline – ou d’un autre antibiotique de type bêta-lactamine car vous risquez d’être également allergique à ce médicament.
- Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g ne doit pas être utilisé chez le nouveau-né ayant une jaunisse (hyperbilirubinémie) ou un prématuré car la ceftriaxone, qui est la substance active de Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g, peut conduire à des complications accompagnées de lésions cérébrales possibles chez ces patients.
- Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g ne doit pas être utilisé avec un traitement à base de calcium en raison du risque de formation d’un précipité de ceftriaxone calcique chez le nouveau-né à terme.

Si vous avez un doute, demandez plus d’informations à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Faites attention avec Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g si :**

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un antibiotique ; dans ce cas, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament
- Vous avez déjà eu d’autre type de réactions allergiques ou de l’asthme. Les réactions d’hypersensibilité à la ceftriaxone sont plus fréquentes chez les personnes ayant une tendance allergique et pouvant atteindre différents degrés de sévérité jusqu’au choc anaphylactique.
- Vous souffrez d’une insuffisance rénale et/ou hépatique
- Vous avez déjà eu des calculs biliaire ou rénal, ou vous avez une alimentation parentérale
- Vous avez déjà eu une inflammation intestinale, appelée colite, ou toute autre pathologie intestinale sévère
- Ce médicament peut modifier les résultats de certaines analyses sanguines (test de Coombs par exemple). Si vous devez effectuer ces analyses, il est primordial que vous avertissiez le médecin que vous prenez ce médicament.

#### **Utilisation d’autres médicaments**

Veillez dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Ce médicament peut être modifié par les médicaments éliminés par les reins, notamment ceux qui agissent sur le fonctionnement des reins. Comme de nombreux médicaments sont dans ce cas, vous devez vérifier les possibilités d’interactions médicamenteuses avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous devez en particulier signaler à votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez :

- d’autres antibiotiques anti-infectieux de type aminosides
- des contraceptifs oraux (« pilule »). Il est alors conseillé d’utiliser d’autres moyens contraceptifs, non hormonaux.
- d’autres substances actives comme le probénécide.

Ce médicament peut modifier les résultats de certaines analyses sanguines (test de Coombs ou mesure du taux sanguin de galactose, par exemple). Si vous devez effectuer ces analyses, il est primordial que vous avertissiez le médecin que vous prenez ce médicament.

Ce médicament peut également modifier les résultats des dosages non enzymatiques du sucre dans l’urine (glycosurie). Par conséquent, si vous êtes diabétique et que vous effectuez des contrôles réguliers de la glycosurie, signalez-le à votre médecin. Vous devrez probablement recourir à d’autres types de dosages pour surveiller votre diabète pendant que vous prenez cet antibiotique.

#### **Grossesse et allaitement**

- Vous êtes enceinte ou vous pensez l’être ? Bien que ce médicament ne soit pas connu pour être nocif pour le fœtus, il ne doit être administré qu’en cas d’absolue nécessité pendant la grossesse.

- Vous allaitez ? Ce médicament ne doit pas être administré chez les femmes qui allaitent car de petites quantités peuvent pénétrer dans le lait et donc être ingérées par l'enfant nourri au sein.
- Pendant la grossesse, l'administration intramusculaire est contre-indiquée en cas d'association de ce médicament avec la lidocaïne.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut provoquer des sensations vertigineuses, susceptibles de réduire votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il est alors déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines.

### **Informations importantes concernant certains composants de Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g**

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g contient 166 mg (équivalent à environ 7,2 mmol) de sodium par dose. Par conséquent, si vous devez suivre un régime limité en sel, signalez-le à votre médecin.

### **3. Comment utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g**

Utilisez toujours Ceftriaxone conformément aux instructions de votre médecin. En cas de doute, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

La ceftriaxone est normalement administrée par un médecin ou une infirmière

- Elle est administrée sous forme de perfusion.
- La perfusion doit être administrée lentement.

La dose prescrite par votre médecin dépend du type d'infection et de sa sévérité, mais également de votre poids et du fonctionnement de vos reins. Votre médecin vous en informera. Les doses habituelles sont les suivantes :

Adultes, sujets âgés et enfants d'au moins 12 ans et pesant plus de 50 kg

- 1 à 2 g par jour en une fois
- Dans les infections graves, cette dose peut être augmentée à 4 g par jour, injectée par voie intraveineuse.

Nouveau-nés (jusqu'à 14 jours)

- 20-50 mg par kg de poids et par jour en une fois, par injection intraveineuse
- La dose ne doit pas dépasser 50 mg par kg, même en cas d'infections sévères.

Enfants âgés de 15 jours à 12 ans

- 20-80 mg par kg de poids et par jour en une fois, par injection intraveineuse
- La dose ne doit pas dépasser 80 mg par kg, même en cas d'infections sévères – excepté en cas de méningites.

Informations particulières relatives à la posologie :

- Concernant les infections des méninges (méningites), le traitement doit commencer à 100 mg par jour en une fois (sans dépasser 4 g par jour). Chez les nouveau-nés, la dose ne doit pas dépasser 50 mg/kg.
- En chirurgie, la dose journalière normale est administrée 30 à 90 minutes avant l'opération, généralement en une seule fois.
- En cas d'insuffisance rénale, la posologie ne doit pas être diminuée, si la fonction hépatique est normale. Si l'insuffisance rénale est sévère (clearance de la créatinine < 10 ml/min.) la dose journalière de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g chez l'adulte.
- En cas d'insuffisance hépatique, la posologie ne doit pas être diminuée sauf s'il existe également des problèmes rénaux.
- En cas d'insuffisance hépatique et rénale sévères simultanées, les concentrations sanguines de ceftriaxone devront être surveillées régulièrement et le dosage ajusté de façon appropriée pour les enfants et les adultes.
- Si vous êtes sous dialyse, le médecin effectuera des analyses pour vérifier que votre posologie est bien adaptée.

La ceftriaxone est généralement administrée une fois par jour.

- Le traitement doit être poursuivi au moins 2 jours après normalisation de la température corporelle
- Il peut être poursuivi pendant 7 à 14 jours.

Si le patient est un enfant âgé de moins de 2 ans ou une femme en cours de grossesse ou d'allaitement, Ceftriaxone ne doit être administré qu'en injection intraveineuse lente.

#### **Si vous avez utilisé plus de Ceftriaxone que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Ceftriaxone que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à votre médecin ou rendez vous au service des urgences le plus proche, en amenant le flacon dans son emballage pour que le personnel puisse contrôler la dose exacte utilisée.

#### **Si vous arrêtez de prendre Ceftriaxone**

Il est essentiel que ce médicament soit utilisé durant toute la durée de traitement prescrite. Le traitement ne doit pas être interrompu même si vous vous sentez mieux. Si le traitement est arrêté trop tôt, l'infection risque de redémarrer.

Si vous ne vous sentez pas bien à la fin du traitement ou si vous vous sentez mal durant le traitement, il faut le signaler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, Ceftriaxone est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

En cas d'apparition des **effets indésirables graves** suivants, arrêtez de prendre ce médicament et avertissez **immédiatement** votre médecin ou rendez vous au service des urgences le plus proche.

Les effets secondaires suivants sont **rare**s (chez moins de 1 personne sur 1000)

- Réactions allergiques, de type sifflements respiratoires soudains et oppression thoracique, gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, éruptions cutanées sévères pouvant évoluer vers des vésicules et siéger au niveau des yeux, de la bouche, de la gorge et des organes génitaux, perte de conscience (évanouissement).

Les effets secondaires suivants sont très rares (**chez moins de 1 personne sur 10 000**)

- Diarrhée grave, prolongée ou contenant du sang, accompagnée de douleurs gastriques ou de fièvre. Ces manifestations peuvent être les signes d'une inflammation intestinale grave appelée « colite pseudomembraneuse »), pouvant survenir après un traitement par antibiotiques.

#### **Effets indésirables très fréquents (moins de 1 personne sur 10) :**

- Calculs biliaires chez les enfants

#### **Effets indésirables fréquents (moins de 1 personne sur 10) :**

- réactions allergiques (éruption cutanée, démangeaisons, éruption urticante, oedème de la peau et des articulations)
- modifications des résultats des analyses sanguines explorant la fonction hépatique
- douleur et induration au point d'injection (muscle)
- douleur et rougeur au point d'injection (veine)

#### **Effets indésirables peu fréquents (moins de 1 personne sur 100) :**

- nausées, vomissements, douleurs abdominales, selles molles ou diarrhée
- irritations, inflammation de la langue, perte d'appétit
- maux de tête, sensations vertigineuses

- Infections : Le traitement par ceftriaxone peut augmenter temporairement le risque d'infections liées à d'autres germes (muguet, par exemple).
- Problèmes rénaux : modifications de la fonction rénale et diminution de la production d'urine

**Effets indésirables rares (moins de 1 personne sur 1 000) :**

- crampes sévères abdominales (dues à l'inflammation du pancréas)
- calculs biliaires chez l'adulte
- diminution du nombre de globules blancs (parfois sévère, avec risque accru d'infection sévère)
- Calculs rénaux chez l'enfant

**Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000) :**

- diminution ou altération des cellules sanguines (risque accru de saignement, ecchymose (« bleu ») ou infection)
- type d'anémie pouvant être sévère et due à la destruction des globules rouges. Si vous effectuez des analyses sanguines, signalez à la personne réalisant le prélèvement que vous prenez ce médicament car il peut interférer sur les résultats.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

## 5. Comment conserver Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ceftriaxone après la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conserver le flacon dans son carton afin de le protéger de la lumière.

Les solutions doivent être utilisées immédiatement après leur reconstitution. Seules les solutions limpides doivent être utilisées.

Après ouverture du flacon, le contenu doit être utilisé immédiatement.

Toute solution injectable non utilisée doit être éliminée.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. Informations supplémentaires

### Que contient Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g :

#### Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g

La substance active est la ceftriaxone disodique 3,5 H<sub>2</sub>O.

Chaque flacon de 2 g contient 2 g de ceftriaxone (sous forme disodique hydratée).

Il n'y a pas d'autres composants.

### A quoi ressemble Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g et contenu de l'emballage extérieur

**Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g** : poudre pour solution pour perfusion

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2 g est une poudre cristalline blanche à jaunâtre. Les solutions prêtes à l'emploi sont de couleur jaune pâle à ambre.

Ne pas utiliser Ceftriaxone Tyrol Pharma 2 g dans les cas suivants : la solution n'est pas limpide.

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g, poudre pour solution pour perfusion est fourni en conditionnements de 1, 5 et 10 flacons, ainsi qu'en conditionnements hospitaliers.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Autriche

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}**

-----

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

#### **Méthode et voie d'administration de Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g, poudre pour solution pour perfusion**

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g est injecté dans une veine (administration par voie intraveineuse).

##### Perfusion intraveineuse (perfusion dans une veine)

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g pour perfusion est administré lentement sous forme de perfusion intraveineuse de courte durée.

Le contenu du flacon est dissous par agitation, en faisant tourner le flacon, dans 40 ml d'une des solutions pour perfusion exempte de calcium suivantes, pour aboutir à une concentration finale de 0,05 g/ml : solution de chlorure de sodium à 0,9 %, solution de chlorure de sodium (0,45 %) et glucose (2,5 %), solution de glucose à 5 % ou 10 %, dextran 6 % dans une solution de glucose à 5 %, solution d'hydroxyéthylamidon de 6 à 10 %.

Voir rubrique «Principales incompatibilités chimiques ».

La perfusion doit durer au moins 30 minutes.

Pour d'autres voies d'administration, d'autres dosages de Ceftriaxone sont disponibles.

##### Miscibilité

En principe, les solutions de ceftriaxone doivent toujours être administrées séparément des autres solutions pour perfusion.

Les solutions de ceftriaxone ne devront en aucun cas être mélangées à des solutions contenant du calcium.

##### Principales incompatibilités chimiques

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g ne doit jamais être mélangé avec les solutions suivantes :

- solutions contenant du calcium, comme les solutions de Hartmann et Ringer.

- aminosides (en cas de traitement concomitant, ces préparations doivent être administrées séparément)
- Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g ne doit pas être administré dans la même seringue que d'autres antibiotiques ou autres agents bactéricides.
- une incompatibilité chimique vis-à-vis de la ceftriaxone a également été rapportée avec l'amsacrine (agent antitumoral), la vancomycine (antibiotique) et le fluconazole (fongicide).