

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

Note:

Ce Résumé des Caractéristiques du Produit, étiquetage et notice est la version applicable au moment de la décision de la Commission.

Les autorités compétentes de l'état membre, en lien avec l'état membre de référence, pourront mettre à jour si nécessaire l'information produit, conformément à la procédure prévue au Chapitre 4 du Titre 3 de la Directive 2001/83/EC.

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT,
ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 2 g, poudre pour solution pour perfusion

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 2 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre et solvant pour solution injectable

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

2 g, poudre pour solution pour perfusion

Poudre pour solution pour perfusion

[À compléter au niveau national]

2 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

1 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Poudre pour solution injectable ou solution pour perfusion

[À compléter au niveau national]

250 mg, 500 mg, 1 g, poudre et solvant pour solution injectable

Poudre et solvant pour solution injectable

[À compléter au niveau national]

250 mg, poudre pour solution injectable

Poudre pour solution injectable

[À compléter au niveau national]

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Méningite bactérienne

Pneumonie communautaire

Pneumonie nosocomiale

Otite moyenne aiguë

Infections intra-abdominales

Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)

Infections des os et des articulations

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Gonorrhée

Syphilis

Endocardite bactérienne

Rocéphine peut être utilisé :

Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.

Dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours.

En prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire.

Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée

Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

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

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

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

Indications pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (≥ 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

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

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire

Dose pré-opératoire unique de 2 g.

Gonorrhée

Dose unique de 500 mg par voie intramusculaire.

Syphilis

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

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

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

Population pédiatrique

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

Pour les enfants pesant 50 kg ou plus, la dose habituellement recommandée chez l'adulte doit être utilisée.

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

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

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

Indications pour les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 3 jours par voie intramusculaire dans les cas où l'enfant présente une symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire

Dose pré-opératoire unique de 50 à 80 mg/kg.

Syphilis

Les doses généralement recommandées sont de 75 à 100 mg/kg (max. 4 g) en une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

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

50 à 80 mg/kg une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Nouveau-nés de 0 à 14 jours

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

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

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

Indications pour les nouveau-nés de 0 à 14 jours nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire.

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire

Dose pré-opératoire unique de 20 à 50 mg/kg.

Syphilis

La dose généralement recommandée est de 50 mg/kg une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Durée du traitement :

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

Patients âgés

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

Patients insuffisants hépatiques

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

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

Patients insuffisants rénaux

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

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sévères

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

Mode d'administration

Rocéphine peut être administré par perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes (voie à privilégier) ou par injection intraveineuse lente pendant 5 minutes, ou par injection intramusculaire profonde. L'injection intraveineuse intermittente doit être administrée pendant 5 minutes, de préférence dans les veines de plus gros calibre. Les doses administrées par voie intraveineuse de 50 mg/kg ou plus, chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans, doivent être administrées en perfusion. Chez les nouveau-nés, les doses administrées par voie intraveineuse doivent être injectées pendant 60 minutes afin de réduire le risque possible d'encéphalopathie bilirubinique (voir rubriques 4.3 et 4.4). Les injections intramusculaires doivent être injectées dans une masse musculaire importante et sans dépasser 1 g dans un même site. L'administration intramusculaire doit être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient. Pour des doses supérieures à 2 g, la voie intraveineuse doit être utilisée.

Si le solvant utilisé est la lidocaïne, la solution obtenue ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse (voir rubrique 4.3). Les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne doivent être prises en compte.

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

Antécédent d'hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique) à une autre classe d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

La ceftriaxone est contre-indiquée dans les cas suivants :

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

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

- en cas d'hyperbilirubinémie, d'ictère, ou d'hypoalbuminémie ou d'acidose, en raison du risque de modification de la liaison de la bilirubine*
- s'ils ont besoin (ou risquent d'avoir besoin) d'un traitement par calcium administré par voie intraveineuse ou de perfusions de solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation d'un sel calcique de ceftriaxone (voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.2).

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

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

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

Interaction avec les produits contenant du calcium

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

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

Population pédiatrique

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

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

Anémie hémolytique à médiation immunitaire

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

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

Traitement à long terme

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

Colite/Prolifération en excès de micro-organismes non sensibles

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

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

Insuffisances hépatique et rénale sévères

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

Interférence sur les tests de sérologie

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

Sodium

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

Spectre d'activité antibactérienne

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

Utilisation de la lidocaïne

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

Lithiase biliaire

Si des ombres sont observées à l'échographie, la possibilité d'une présence de précipités de ceftriaxone calcique doit être envisagée. Des ombres, interprétées par erreur comme étant des calculs

biliaires, ont été détectées lors d'échographie de la vésicule et ont été observées plus fréquemment à des doses de ceftriaxone allant de 1 g par jour ou plus. Il convient d'être particulièrement prudent dans la population pédiatrique. Ces précipités disparaissent après l'arrêt du traitement par la ceftriaxone. Rarement, les précipités de ceftriaxone calcique ont été associés à des symptômes. En cas de symptômes, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé et l'arrêt du traitement par la ceftriaxone doit être envisagé par le médecin, sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque (voir rubrique 4.8).

Stase biliaire

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

Lithiase rénale

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

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

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

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

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée^a
Infections et infestations		Infection fongique génitale	Colite pseudomembraneuse ^b	Surinfection ^b
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie Leucopénie Thrombopénie	Granulocytopénie Anémie Coagulopathie		Anémie hémolytique ^b Agranulocytose
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Hypersensibilité ^b
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissement		Convulsion
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^b Selles molles	Nausées Vomissements		Pancréatite ^b Stomatite Glossite
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques			Précipitation dans la vésicule biliaire ^b Ictère nucléaire néonatal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	Prurit	Urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson ^b Nécrolyse épidermique toxique ^b Érythème polymorphe Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ^a
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie Glycosurie	Oligurie Précipitation rénale (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Phlébite Douleur au site d'injection Pyrexie	Œdème Frissons	
Investigations		Augmentation de la créatinine sanguine		Test de Coombs faux-positif ^b Test de galactosémie faux-positif ^b Faux-positifs aux méthodes non enzymatiques de dosage du glucose ^b

^a D'après les cas rapportés depuis la commercialisation. Compte tenu que ces réactions sont rapportées sur la base de la déclaration spontanée et sont survenues dans une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence, qui par conséquent est catégorisée comme indéterminée.

^b Voir rubrique 4.4

Infections et infestations

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

Précipitation de sels calciques de ceftriaxone

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

Des cas de précipitation rénale ont été rapportés, principalement chez des enfants de plus de 3 ans, ayant été traités à des doses quotidiennes élevées (par exemple ≥ 80 mg/kg/jour) ou à des doses totales dépassant 10 g et présentant d'autres facteurs de risque (par exemple restrictions hydriques ou alitement). Le risque de formation de précipités augmente chez les patients immobilisés ou déshydratés. Cet événement peut être symptomatique ou asymptomatique, peut provoquer une insuffisance rénale et une anurie et est réversible à l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

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

recommandé. La précipitation est habituellement réversible à l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

Déclaration des réactions indésirables suspectées

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Résistance

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

- hydrolyse par les bêta-lactamases, incluant les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases et les enzymes Amp C, qui peuvent être induites ou dé-réprimées de manière stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif ;
- diminution de l'affinité de la protéine de liaison de la pénicilline pour la ceftriaxone ;
- imperméabilité de la membrane externe des organismes à Gram négatif ;
- pompes à efflux bactériennes.

Concentrations critiques

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

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

- a. Sensibilité déduite de la sensibilité à la céfoxitine.
- b. Sensibilité déduite de la sensibilité à la pénicilline.
- c. Les isolats présentant une CMI de ceftriaxone supérieure à la concentration critique sont rares et, s'ils sont détectés, doivent être re-testés ; s'ils sont confirmés, ils doivent être envoyés à un laboratoire de référence.
- d. Les valeurs critiques sont applicables pour une dose quotidienne intraveineuse de 1 g x 1 et pour une dose élevée d'au moins 2 g x 1.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

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

Espèces habituellement sensibles

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus aureus (sensible à la méticilline) £
Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méticilline) £
Streptococcus pyogenes (groupe A)
Streptococcus agalactiae (groupe B)
Streptococcus pneumoniae
Streptocoques du groupe Viridans

Aérobies à Gram négatif

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

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise $\geq 10\%$)

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Aérobies à Gram négatif

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaérobies

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Espèces naturellement résistantes

Aérobies à Gram positif

Enterococcus spp
Listeria monocytogenes

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaérobies

Clostridium difficile

Autres :

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

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

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

% Les souches productrices de BLSE sont toujours résistantes

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intraveineuse en bolus de 500 mg et de 1 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ceftriaxone sont d'environ 120 et 200 mg/l respectivement. Après perfusion intraveineuse de 500 mg, de 1 g et de 2 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques de ceftriaxone sont d'environ 80, 150 et 250 mg/l respectivement. Après injection intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ceftriaxone sont environ la moitié de celles observées après administration intraveineuse d'une dose équivalente. La concentration plasmatique maximale après une seule dose intramusculaire de 1 g est d'environ 81 mg/l ; elle est atteinte 2 à 3 heures après administration.

L'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps après administration intramusculaire est équivalente à celle obtenue après administration intraveineuse d'une dose équivalente.

Distribution

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

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

Pénétration dans des tissus particuliers

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

Fixation protéique

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

Métabolisme

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

Élimination

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

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

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

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

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

Sujet âgé

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

Population pédiatrique

La demi-vie de la ceftriaxone est prolongée chez les nouveau-nés. Entre la naissance et le 14^{ème} jour de vie, les taux de ceftriaxone libre peuvent être accrus par des facteurs tels qu'une diminution de la

filtration glomérulaire et une modification de la fixation protéique. Pendant l'enfance, la demi-vie est plus courte que chez le nouveau-né ou l'adulte.

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

Linéarité/non linéarité

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

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

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

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Concentrations pour l'injection intraveineuse : 100 mg/ml,
Concentrations pour la perfusion intraveineuse : 50 mg/ml,
(Se reporter à la rubrique 4.2 pour plus d'informations).
[À compléter au niveau national]

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[À compléter au niveau national]

ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 2 g, poudre pour solution pour perfusion

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 2 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre et solvant pour solution injectable

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique)

Voie d'administration : [À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas mélanger avec des solutions contenant du calcium, incluant la solution de Hartmann, la solution de Ringer et la solution pour nutrition parentérale totale.

Lire la notice avant utilisation.

2 g, poudre pour solution pour perfusion
Voie intraveineuse

250 mg, 500 mg, 1 g, poudre et solvant pour solution injectable

250 mg, poudre pour solution injectable

1 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

2 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Voie intraveineuse ou intramusculaire

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

[À compléter au niveau national]

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

[À compléter au niveau national]

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

[À compléter au niveau national]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 2 g, poudre pour solution pour perfusion
Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 2 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion
Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion
Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre et solvant pour solution injectable
Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique)

Voie d'administration : [À compléter au niveau national]

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas mélanger avec des solutions contenant du calcium.

3. DATE DE PÉREMPTION

[À compléter au niveau national]

4. NUMÉRO DU LOT

[À compléter au niveau national]

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

[À compléter au niveau national]

6. AUTRES

NOTICE

Notice : Information du patient

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 2 g, poudre pour solution pour perfusion
Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 2 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Rocéphine et noms associés (voir Annexe 1) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre et solvant pour solution injectable
Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Rocéphine et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable

Ceftriaxone (sous forme de Ceftriaxone Sodique)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Rocéphine et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rocéphine
3. Comment utiliser Rocéphine
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rocéphine
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rocéphine et dans quel cas est-il utilisé

Rocéphine est un antibiotique indiqué chez les adultes et chez les enfants (y compris les nouveau-nés). Il agit en tuant des bactéries responsables d'infections. Il appartient à un groupe de médicaments appelés céphalosporines.

Rocéphine est utilisé pour traiter les infections

- du cerveau (méningite) ;
- des poumons ;
- de l'oreille moyenne ;
- de l'abdomen et de la paroi de l'abdomen (péritonite) ;
- urinaires et des reins ;
- des os et des articulations ;
- de la peau et des tissus mous ;
- du sang ;
- du cœur.

Il peut être donné pour :

- traiter des infections sexuellement transmissibles spécifiques (gonorrhée et syphilis) ;

- traiter des patients présentant un faible taux de globules blancs (neutropénie), et ayant de la fièvre, dont on suppose qu'une bactérie en est la cause;
- traiter des exacerbations aiguës chez des adultes ayant une bronchite chronique ;
- traiter la maladie de Lyme (due à des piqûres de tiques) chez les adultes et les enfants, y compris chez les nouveau-nés à partir de l'âge de 15 jours ;
- prévenir des infections liées à une opération chirurgicale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rocéphine

N'utilisez jamais Rocéphine :

- Si vous êtes allergique à la ceftriaxone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- Si vous avez eu une réaction allergique soudaine ou sévère à la pénicilline ou à des antibiotiques similaires (comme les céphalosporines, les carbapénèmes ou les monobactames). Les signes incluent un gonflement soudain de la gorge ou du visage pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler, un gonflement soudain des mains, des pieds et des chevilles et une éruption cutanée sévère qui se développe rapidement ;
- Si vous êtes allergique à la lidocaïne et que vous devez utiliser Rocéphine en injection dans un muscle.

Rocéphine ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Prématuro ;
- Nouveau-né (jusqu'à 28 jours) présentant certains problèmes sanguins ou une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ou si un produit contenant du calcium doit être injecté dans la veine .

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Rocéphine :

- Si vous avez récemment utilisé ou si vous êtes sur le point d'utiliser des produits qui contiennent du calcium ;
- Si vous avez récemment eu une diarrhée après avoir pris un antibiotique. Si vous avez déjà eu des problèmes d'intestin, en particulier une colite (inflammation de l'intestin) ;
- Si vous avez des problèmes de foie ou de rein ;
- Si vous avez des calculs biliaires ou des calculs au niveau des reins ;
- Si vous avez d'autres maladies, comme une anémie hémolytique (diminution de vos globules rouges, ce qui peut rendre votre peau jaune pâle et vous donner une faiblesse ou un essoufflement) ;
- Si vous suivez un régime pauvre en sodium.

Si vous devez faire un test sanguin ou urinaire

Si vous utilisez Rocéphine pendant une longue durée, il faudra peut-être que vous fassiez des examens sanguins régulièrement. Rocéphine peut modifier les résultats de tests urinaires permettant de dépister la présence de sucre dans les urines, et du test sanguin appelé test de Coombs. Si vous devez faire des tests :

- Informez la personne qui prélève l'échantillon que vous avez pris Rocéphine.

Enfants

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant l'administration de Rocéphine chez votre enfant si:

- il/elle a récemment pris ou si il/elle doit prendre un produit contenant du calcium à injecter dans la veine.

Autres médicaments et Rocéphine

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, si vous avez pris récemment ou si vous pourriez prendre d'autres médicaments.

En particulier, si vous prenez l'un des médicaments suivants, informez-en votre médecin ou votre pharmacien :

- Un type d'antibiotique appelé aminoside ;
- Un antibiotique appelé chloramphénicol (utilisé pour traiter les infections, en particulier de l'œil).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Le médecin évaluera les bénéfices du traitement par Rocéphine et les risques pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rocéphine peut provoquer des étourdissements. Si vous avez la tête qui tourne ou avez des vertiges, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

3. Comment utiliser Rocéphine

Rocéphine est habituellement administré par un médecin ou une infirmier/ère. Il peut être administré en goutte à goutte (perfusion intraveineuse) ou en injection directement dans une veine ou dans un muscle. Rocéphine est préparé par le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère et ne sera pas mélangé avec des injections contenant du calcium, ni administré en même temps que de telles injections.

Dose habituelle

Votre médecin vous prescrira la dose appropriée de Rocéphine. La dose dépend de la sévérité et du type d'infection, de la prise d'autres antibiotiques, de votre poids et de votre âge, ainsi que du fonctionnement de vos reins et de votre foie. Le nombre de jours ou de semaines pendant lesquels vous prenez Rocéphine dépend du type d'infection que vous avez.

Adultes, patients âgés et enfants de 12 ans et plus, pesant 50 kilogrammes (kg) ou plus :

- 1 à 2 g en une fois par jour, selon la sévérité et le type d'infection. Si vous avez une infection sévère, votre médecin vous donnera une dose plus élevée (jusqu'à 4 g en une fois par jour). Si votre dose quotidienne est supérieure à 2 g, vous pourrez la recevoir en une dose unique, en une fois par jour ou en deux doses séparées.

Nouveau-nés, nourrissons et enfants âgés de 15 jours à 12 ans pesant moins de 50 kg :

- 50 à 80 mg de Rocéphine par kilogramme de poids corporel de l'enfant, en une fois par jour, selon la sévérité et le type d'infection. Si vous avez une infection sévère, votre médecin vous donnera une dose plus élevée, jusqu'à 100 mg par kilogramme de poids corporel, jusqu'à 4 g en une fois par jour au maximum. Si votre dose quotidienne est supérieure à 2 g, vous pourrez la recevoir en une dose unique, en une fois par jour ou en deux doses séparées.
- Les enfants pesant 50 kg ou plus doivent recevoir la dose habituelle de l'adulte.

Nouveau-nés (0-14 jours)

- 20 à 50 mg de Rocéphine par kilogramme de poids corporel de l'enfant, en une fois par jour, selon la sévérité et le type d'infection.
- La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 50 mg par kg de poids corporel de l'enfant.

Personnes ayant des problèmes de foie et de rein

Vous pourrez prendre une dose différente de la dose habituelle. Votre médecin décidera de la dose de Rocéphine dont vous avez besoin, et vous surveillera attentivement en fonction de la gravité de votre problème de foie et de rein.

Si vous avez utilisé plus de Rocéphine que vous n'auriez dû

Si vous recevez accidentellement une dose plus importante que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez d'utiliser Rocéphine

Si vous oubliez une injection, faites-vous faire cette injection le plus vite possible. Cependant, si l'heure de l'injection suivante est très proche, ne pas faire l'injection oubliée. Ne prenez pas une double dose (deux injections en même temps) pour compenser celle que vous avez oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Rocéphine

N'arrêtez pas d'utiliser Rocéphine sauf si votre médecin vous dit de le faire. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, même s'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec ce médicament :

Réactions allergiques sévères (fréquence indéterminée, ne peut être évaluée à partir des données disponibles)

Si vous avez une réaction allergique sévère, consultez immédiatement un médecin.

Les signes peuvent inclure :

- un gonflement soudain du visage, de la gorge, des lèvres ou de la bouche. Vous pourrez alors avoir du mal à respirer ou à avaler ;
- un gonflement soudain des mains, des pieds et des chevilles.

Éruptions cutanées sévères (fréquence indéterminée, ne peut être évaluée à partir des données disponibles)

Si vous avez une éruption cutanée sévère, consultez immédiatement un médecin.

- Les signes peuvent inclure une éruption sévère qui se développe rapidement, avec une formation de cloques ou la peau qui pèle, et éventuellement des cloques dans la bouche.

Autres effets indésirables possibles :

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Anomalies des globules blancs (comme une diminution des leucocytes et une augmentation des éosinophiles) et des plaquettes (diminution des thrombocytes) ;
- Selles molles ou diarrhée ;
- Modifications des résultats des tests sanguins qui mesurent le fonctionnement du foie ;
- Éruption cutanée

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Infection dûe à un champignon (par exemple, muguet) ;
- Diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie) ;
- Diminution du nombre de globules rouges (anémie) ;
- Problèmes de coagulation du sang. Les signes peuvent inclure des bleus qui apparaissent facilement, ainsi que des douleurs et gonflements au niveau de vos articulations ;
- Mal de tête ;
- Étourdissements ;

- Envie de vomir ou vomissements ;
- Prurit (démangeaisons) ;
- Douleur ou sensation de brûlure le long de la veine dans laquelle Rocéphine a été administré ; Douleur à l'endroit où l'injection a été faite ;
- Température élevée (fièvre) ;
- Résultat anormal du test sanguin qui mesure le fonctionnement des reins (augmentation de la créatinine sanguine).

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Inflammation du gros intestin (côlon). Les signes peuvent inclure une diarrhée habituellement avec du sang et du mucus, des maux d'estomac et de la fièvre.
- Difficulté à respirer (bronchospasme) ;
- Éruption (urticatoire) qui peut couvrir une grande partie de votre corps, avec des démangeaisons et un gonflement ;
- Sang ou sucre dans les urines ;
- Œdèmes (accumulation de liquides) ;
- Frissons.

Indéterminé (effets dont la fréquence ne peut être évaluée à partir des données disponibles)

- Une infection secondaire qui pourrait ne pas pouvoir être traitée par un antibiotique qui a déjà été prescrit ;
- Forme d'anémie dans laquelle les globules rouges sont détruits (anémie hémolytique) ;
- Chute importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) ;
- Convulsions ;
- Vertiges (tête qui tourne) ;
- Inflammation du pancréas (pancréatite). Les signes peuvent inclure une douleur sévère à l'estomac s'étendant dans le dos.
- Inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite) ;
- Inflammation de la langue (glossite). Les signes peuvent inclure un gonflement, une rougeur et une douleur au niveau de la langue ;
- Problèmes de vésicule biliaire pouvant entraîner des douleurs, une envie de vomir et des vomissements ;
- Maladie neurologique pouvant toucher les nouveau-nés avec une jaunisse sévère (ictère nucléaire) ;
- Problèmes de reins dus à des dépôts de ceftriaxone calcique qui peuvent provoquer des douleurs en urinant ou lorsque la quantité d'urines est faible ;
- Résultat faussement positif au test de Coombs (test qui détecte certains problèmes du sang) ;
- Résultat faussement positif pour la galactosémie (accumulation anormale du sucre appelé galactose) ;
- Rocéphine peut modifier le résultat de certains types de tests mesurant la quantité de sucre dans le sang – consultez votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rocéphine

[À compléter au niveau national]

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rocéphine

[À compléter au niveau national]

Aspect de Rocéphine et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'EEE sous les noms suivants :

2 g, poudre pour solution pour perfusion

Belgique, Luxembourg : Rocephine

Danemark, Islande, Suède : Rocephalin

Allemagne, Grèce, Malte, Pays-Bas, Portugal, Roumanie: Rocephin

Italie : Rocefin

2 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Royaume-Uni : Rocephin

1 g, poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion

Irlande, Lettonie, Malte, Royaume-Uni : Rocephin

1 g, poudre et solvant pour solution injectable

Belgique, France, Luxembourg : Rocephine

Danemark, Finlande, Islande, Suède : Rocephalin

Allemagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Pays-Bas, Portugal : Rocephin

Italie : Rocefin

500 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Danemark, Finlande : Rocephalin

France : Rocephine

Allemagne, Hongrie, Pays-Bas, Portugal : Rocephin

Italie : Rocefin

Rocephin 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Hongrie, Portugal: Rocephin

Italie : Rocefin

Rocephin 250 mg, poudre pour solution injectable

Malte, Pays-Bas, Royaume-Uni : Rocephin

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA} <{mois AAAA}>.

[À compléter au niveau national]