

POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE

Stérile Apyrogène

1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ET PRESENTATION PHARMACEUTIQUE

Chaque flacon Cetafor® 1 g IM contient 1,193 g de la ceftriaxone disodique H₂O équivalant à 1 g de ceftriaxone. Chaque ampoule contient 4 ml de chlorhydrate de lidocaïne 1% pour injection comme solvant stérile, apyrogène, 27,2 mg chlorure de sodium, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique (pH= 6.5) q.s., et eau pour injection q.s. 4 ml. **Autres formes pharmaceutiques:** Cetafor® 500mg IV, Cetafor® 1000mg IV.

2. DONNÉES CLINIQUES

2.1 Indications thérapeutiques: Cetafor® (Ceftriaxone) est indiqué pour le traitement des infections suivantes, causées par des microorganismes sensibles.

Infections du tractus respiratoire inférieur causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Strepto-coccus species*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella species* (y compris *K.pneumoniae*), *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* ou *Serratia marcescens*. **Infections cutanées et des structures cutanées** causées par *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus species*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella species* (y compris *K. pneumoniae*), *P. mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. **Infections du tractus urinaire** (complicées et non complicées) causées par *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P.morganii* ou *Klebsiella species* (y compris *K. pneumoniae*). **Gonorrhée non compliquée** (cervicale/urétrale et rectale) causée par *Neisseria gonorrhoeae*, y compris les souches produisant ou non de la pénicillinase. **Maladie inflammatoire pelvienne** causée par *N. gonorrhoeae*. **Septicémie bactérienne** causée par *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *H. influenzae* ou *Klebsiella species* (y compris *K. pneumoniae*). **Infections osseuses et articulaires** causées par *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus species*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae* ou *Enterobacter species*. **Infections intra-abdominales** causée par *E. coli*, *K. pneumoniae*. **La méningite** causée par *H. influenzae*, *N. meningitidis* ou *S. pneumoniae*, *S. epidermidis* et *E. coli*.

2.2 Posologie et mode d'administration: Chez l'adulte, en cas d'infections n'atteignant pas le SNC, on préfère une dose unique administrée une fois par jour, habituellement 1g toutes les 24h. En cas d'infections du SNC (ex: méningite, abcès cérébral), on utilise les doses maximales, à savoir 2g toutes les 12h chez l'adulte. Chez les enfants atteints de méningite ou d'une infection sévère, on applique un schéma d'administration toutes les 12 heures. **Adultes:** Cetafor® 1 g IM flacon injectable doit être administré sous forme d'une injection intramusculaire. La dose thérapeutique standard est de 1 – 2 g une fois par jour. La dose journalière totale ne doit pas dépasser 4 grammes. **Enfants:** En cas de méningite, une dose de charge de 75 mg/kg suivie de 100 mg/kg (ne pas dépasser 4 g/jour) à répartir toutes les 12 heures. En cas d'autres infections, 50 – 75 mg/kg/jour (ne pas dépasser 2 g) répartie toutes les 12h ou en une seule dose journalière. Pour le traitement d'infections gonococciques non complicées, une dose intramusculaire unique de 250 mg est recommandée. En cas d'utilisation préopératoire (prophylaxie chirurgicale), une dose unique de 1 g administrée par voie intramusculaire 30 à 120 minutes avant la chirurgie est recommandée. Lors du traitement d'infections causées par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (*S. pyogenes*), le traitement doit être poursuivi pendant au moins 10 jours.

2.3 Préparation des solutions pour injection intramusculaire: Cetafor® 1 g IM doit être dissous dans 4 ml de chlorhydrate de lidocaïne 1% stérile. La solution doit être administrée par injection intraglutéale profonde et utilisée **immédiatement après sa reconstitution.**

2.4 Contre-indications: Cetafor® est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une allergie connue aux antibiotiques de la classe des céphalosporines. Étant donné que Cetafor® IM contient du chlorhydrate de lidocaïne en guise de solvant, il ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une hypersensibilité aux anesthésiques locaux ou souffrant d'un bloc cardiaque. La ceftriaxone n'est pas recommandée chez les nouveau-nés car elle se lie aux protéines sériques et peut déplacer la bilirubine. Le cefotaxime est le traitement préférentiel chez les nouveau-nés.

2.5 Mises en garde et précautions d'emploi: Avant d'entreprendre le traitement avec Cetafor®, il convient de déterminer de manière minutieuse si le patient a préalablement présenté des réactions d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. À moins que des tests cutanés spéciaux ne puissent être réalisés, il convient d'éviter les céphalosporines chez les patients présentant des antécédents d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère, telle que l'anaphylaxie ou l'angioedème, à une pénicilline (ou une céphalosporine). Les réactions sévères d'hypersensibilité aiguë peuvent nécessiter l'utilisation d'adrénaline (épinéphrine) sous-cutanée ainsi que d'autres mesures d'urgence. Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec la quasi totalité des agents antibactériens à large spectre, y compris les céphalosporines. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à l'administration d'agents antibactériens. Les cas légers de colite pseudomembraneuse répondent habituellement à l'arrêt du médicament seul. Dans les cas modérés à sévères, le traitement à la ceftriaxone doit être arrêté et un traitement approprié à base d'un médicament antibactérien tel que la vancomycine doit être instauré par voie orale. Cetafor® doit être prescrit avec prudence chez les personnes présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier une colite. Des numérations sanguines régulières doivent être effectuées en cas de traitement à long terme. La ceftriaxone est excrétée par deux voies, à savoir hépatique (40%) et rénale (60%). En cas d'insuffisance rénale, le taux d'excrétion hépatique augmente de sorte qu'aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire. En cas d'insuffisance à la fois rénale et hépatique, la demi-vie de la ceftriaxone est augmentée et les taux sériques doivent être contrôlés. Dans ce cas, la posologie de Cetafor® ne doit pas dépasser 2 g par jour sans un contrôle minutieux des concentrations sériques. La ceftriaxone n'a montré aucun potentiel mutagène.

2.6 Interactions avec d'autres médicaments: Les solutions contenant Cetafor® ne doivent pas être mélangées ou associées à des solutions contenant d'autres agents antibactériens et doivent être administrées séparément.

2.7 Grossesse et allaitement: Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. C'est pourquoi la ceftriaxone ne doit être utilisée en cas de grossesse que si elle est indispensable. La ceftriaxone est excrétée dans le lait maternel en faibles concentrations. Il convient d'être prudent lors de l'administration de Cetafor® à des femmes allaitantes.

2.8 Effets indésirables: Cetafor® est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents comprennent une inflammation, une douleur ou une induration au niveau du site d'injection intramusculaire et intraveineuse, immédiatement après l'administration; les effets indésirables systémiques comprennent, de la diarrhée, des nausées, des vomissements, un prurit, une éruption cutanée, une éosinophilie, une leucopénie et une thrombocytose. D'autres effets indésirables rarement observés comprennent des céphalées, des vertiges, des augmentations passagères des tests fonctionnels hépatiques, une augmentation de la créatinine sérique et une mycose du tractus génital. Ces effets indésirables disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement médicamenteux. SI VOUS MANIFESTEZ UN EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU, VEUILLEZ CONSULTER VOTRE MÉDECIN.

3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Propriétés pharmacodynamiques: La ceftriaxone est une céphalosporine de la troisième génération, semi-synthétique, possédant une activité à large spectre et une longue demi-vie, permettant une administration toutes les 24 heures en cas d'infections n'atteignant pas le système nerveux central (SNC). L'activité bactéricide de la ceftriaxone résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. La ceftriaxone possède un degré de stabilité élevé en présence des bêta-lactamases, des céphalosporinases et des pénicillinases des bactéries gram négatifs et gram positifs. La ceftriaxone est habituellement active contre les microorganismes in vitro et contre les microorganismes lors d'infections cliniques dans les indications thérapeutiques. Elle est aussi active contre *Serratia marcescens*, *Chlamydia species*, *Acinetobacter species*, *Citrobacter species*, *Salmonella species*, *Shigella species* (de nombreuses souches des organismes énumérés ci-dessus qui sont multirésistantes à d'autres antibiotiques tels que les pénicillines, les céphalosporines et les aminoglycosides, sont sensibles à la ceftriaxone; de nombreuses souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont sensibles à la ceftriaxone), contre les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (*S. pyogenes*), les streptocoques du groupe B (*S. agalactiae*), et contre *Bacteroides species*, *Clostridium species*; la plupart des souches de *Clostridium difficile* sont résistantes.

3.2 Propriétés pharmacocinétiques: Après une administration IM, la ceftriaxone est entièrement absorbée et atteint des concentrations plasmatiques maximales moyennes, dans un délai de 2 à 3 heures suivant son administration. Des administrations multiples, IV ou IM, de doses comprises entre 0,5 et 2 g à intervalles de 12 à 24 heures ont entraîné une accumulation de ceftriaxone de 15% à 36%, supérieure aux valeurs d'une dose unique. La ceftriaxone est détectée à des concentrations élevées dans l'urine: 33% à 67% de la dose de ceftriaxone est excrétée dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans la bile. On la retrouve finalement dans les selles sous forme de composés microbiologiquement inactifs. Après l'administration IV d'une dose de 1 g, les concentrations moyennes de ceftriaxone, déterminées dans un délai de 1 à 3 heures suivant l'administration, sont de 581 mcg/ml dans la vésicule biliaire, de 788 mcg/ml dans le canal cholédoque et de 62,1 mcg/ml dans le plasma. Lorsque la ceftriaxone a été administrée à des sujets adultes sains à une dose de 0,15 – 3,0g, la demi-vie d'élimination était comprise entre 5,8 et 8,7 heures et le volume apparent de distribution était compris entre 5,78 l et 13,5 l. La clairance plasmatique est comprise entre 0,58 et 1,45 l/heure et la clairance rénale est comprise entre 0,32 et 0,73 l/heure. La ceftriaxone se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques humaines. Cette liaison passe de 95% lors de concentrations plasmatiques <25 mcg/ml, à 85% lors de concentrations de 300 mcg/ml. La ceftriaxone pénètre dans les méninges enflammées des nourrissons et des enfants. Suite à l'administration IV d'une dose de 50 mg/kg ou de 75 mg/kg de ceftriaxone à des patients pédiatriques, les pics de concentration sérique maximums étaient respectivement de 216 et de 275 mcg/ml et les concentrations dans le LCR (en cas d'inflammation des méninges) étaient respectivement de 5,6 et de 6,4 mcg/ml. Lorsqu'elle est utilisée à des doses allant jusqu'à 2 g par jour, la pharmacocinétique de la ceftriaxone chez les sujets âgés et chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale, n'est pas très différente de celle retrouvée chez les sujets sains. La ceftriaxone n'est pas éliminée du plasma de manière significative par hémodialyse. Chez 6 patients sur 26, le taux d'élimination de la ceftriaxone est nettement plus faible.

4. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES

4.1 Durée de conservation: 3 ans.

4.2 Précautions particulières de conservation: La poudre stérile Cetafor® doit être conservée à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Une fois la solution reconstituée, il n'est plus nécessaire de la protéger de la lumière. La couleur de la solution varie du jaune clair à une couleur ambrée en fonction de la durée de conservation, de la concentration et du diluant utilisé. En règle générale, les solutions doivent être utilisées immédiatement après leur reconstitution. Une solution de Cetafor® conserve un effet satisfaisant pendant 24 heures à température ambiante (égale ou inférieure à 30°C) et pendant 72 heures si elle est réfrigérée (4°C). Tenir hors de la portée et de la vue des enfants dans son emballage d'origine.

4.3 Catégories légales: Sur prescription médicale uniquement

