



1.3 Informations sur le produit

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CEFTRIAZONE SODIQUE TM INJECTABLE

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif : Ceftriazone.....1g

(Sous forme de sel de sodium 1,08g/fl à 1g).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre injectable

3.1. CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

Antibiotique à large spectre (céphalosporine de 3^e génération).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

En pratique hospitalière.

Elle est principalement utilisée dans les affections suivantes :

- Infections sévères dues aux germes sensibles à la ceftriazone (les septicémies, les endocardites et les méningites à l'exclusion de celles à listeria monocytogènes).
- Infection du système respiratoire : pneumonie, bronchite, abcès pulmonaire pyothorax etc.
- Infection de l'urètre, infection du rein, prostatite, néphrite.
- Infection sévère en oto-rhinolaryngologie (O.R.L).
- Infection du système génital surtout blennorragie.
- Infection de l'estomac, peritonite, infection de vésicule et de l'intestin.
- Infections articulaires, tissus tendre, la peau.
- Infection de brûlure.
- Prévention des infections postopératoires.

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



4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE

Adulte :

1 g par jour en une seule injection pouvant être porté à 2 g en une seule injection intramusculaire ou intraveineuse. En cas d'infection sévère 3 – 4 g / j et un maintien de dosage à 1,5 – 2 g en intraveineuse toutes les 12 heures.

- Pour la maladie de Lyme un dosage de 2 g par jour en une seule injection est nécessaire

- Méningites : 70 à 100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes

Dans la méningite à pneumocoque dans les 36 à 48 heures.

70 à 100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes suivi de 15 mg/kg de Vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes en cas de signe de gravité.

Enfant et nourrisson :

20 – 80 mg/kg/jour en une seule injection.

Ne pas dépasser la dose adulte :

- Maladie de Lyme une dose de 50 – 100 mg/kg/j en une seule injection.

- Otites moyennes aiguës 50 mg/kg/jour pendant 3 jours.

- Suspicion clinique de purpura fulminans : premières doses à administrer par voie intramusculaire 50 – 100 mg/kg sans dépasser 1 g.

NB:

- Sujet âgé : pas besoin de modifier les posologies recommandées pour l'adulte.

- Insuffisant rénal adulte : en cas d'insuffisance rénale sévère pratiquer une injection toutes les 48 heures sans modifier la posologie.

MODE D'ADMINISTRATION

- Injection intramusculaire : faire dissoudre la ceftriaxone sodique 1 g ou 0,5 g dans un solvant constitué par 1% de lidocaine 4 ml ou 2 ml.

- Injection intraveineuse : - intraveineuse directe lente (IVD lente) → 2 à 4 minutes

- Perfusion IV → 30 minutes.

Attention : Ne pas utiliser le solvant de ces présentations qui contiennent de la lidocaine. Reconstituer impérativement avec de l'eau pour préparation injectable : Dilution de 1 g ou 0,5 g dans un solvant de 10 ml ou 5 ml.

4.3. CONTRE -INDICATION

Le produit est contre-indiqué dans :

- Allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

- Allaitement en cas de traitement prolongé (supérieur à 7 jours).

4.4. MISES EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.

- L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :



La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable.

L'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillino sensibles. Une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration.

Chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration afin de traiter l'accident anaphylactique possible.

- La ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium.
- Lorsque des solutions de calcium sont administrées, il est recommandé de perfuser la ceftriaxone sur une voie séparée et dans une période de temps pendant laquelle n'est pas perfusé le calcium même si les voies d'apport sont différentes.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Les diluants contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) ne doivent pas être utilisés pour la reconstitution des flacons de CEFTRIAZONE TM, 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 administré par voie orale, ni entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et des produits contenant du calcium (administrés par voie intraveineuse ou orale).



TONG MEI LABORATOIRE

CEFTRIAZONE SODIQUE TM 1G B/10

- Chez les patients traités par la ceftriazone, les résultats du test de Coombs peuvent se révéler être des faux-positifs.
- La ceftriazone, 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 ceftriazone.
- Aucune atteinte de la fonction rénale n'a été observée après administration concomitante de doses élevées de ceftriazone et de diurétiques puissants (par exemple furosémide).
- L'administration simultanée de probénécide ne réduit pas l'élimination de la ceftriazone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - La ceftriazone passe la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de la ceftriazone 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 ceftriazone pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, doit être envisagée uniquement si le bénéfice est supérieur au risque.
- **Allaitement**
 - La ceftriazone 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 ceftriazone, 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 ceftriazone, 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 ceftriazone 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 ceftriazone sont issues d'essais cliniques.
- La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence :
- Très fréquent ($\geq 1/10$)


TONG MEI LABORATOIRE
CEFTRIAXONE SODIQUE TM 1G B/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 frequent	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 Réaction de Jarisch-Herxheimer (voir rubrique 4.4)
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


TONG MEI LABORATOIRE
CEFTRIAZONE SODIQUE TM 1G B/10

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu frequent	Rare	Fréquence indéterminée ^a
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 Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)
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.

**- Description de certains effets indésirables****- 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 fatals, 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 à 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 de la ceftriaxone dans le tractus urinaire ont été rapportés, principalement chez des enfants traités par des doses élevées (par exemple ≥ 80 mg/kg/jour ou des doses totales dépassant 10 grammes) et présentant des facteurs de risque (par exemple déshydratation ou alitement). Cet événement peut être asymptomatique ou symptomatique et peut entraîner une obstruction urétérale ou une insuffisance rénale aigüe post-rénale, mais il est habituellement réversible lors de 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 effets indésirables suspectés

- 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. PHARMACODYNAMIE**



TONG MEI LABORATOIRE

CEFTRIAZONE SODIQUE TM 1G B/10

La ceftriazone est une céphalosporine semi-synthétique à très large spectre d'action et résistante aux betalactamases.

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières des résistances.

$S \leq 4 \text{ mg / L}$ et $R > 32 \text{ mg / L}$ CMI pneumocoques.

$S \leq 0,5 \text{ mg / L}$ et $R > 2 \text{ mg / L}$ (voie parentale).

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction du temps et de la géographie pour certaines espèces.

Il est utile d'avoir des informations sur la prévalence de la résistance locale.

5.2. PHARMACOCINETIQUE

Distribution :

Après administration par perfusion intraveineuse pendant 30 min d'une dose de 1 g la concentration plasmatique maximale est en moyenne de 168 mg / L.

Après administration intramusculaire de la même dose, la concentration maximale est atteinte en 2 à 3h et est approximativement de 80 mg / L.

Les voies IM et IV sont bioéquivalentes. La ceftriazone administrée par voie IM a donc une biodisponibilité absolue voisine de 100 %.

Le volume de distribution de la Ceftriazone est compris entre 7 et 12 litres. La distribution est bonne dans le liquide interstitiel, les tissus et les liquides organiques (le LCR, la bile, l'OS, les sécrétions bronchiques, les foyers infectieux de la sphère ORL).

La liaison aux protéines plasmatiques est réversible et saturable, elle varie de 80 à 95 % dans la gamme des concentrations thérapeutiques.

Biotransformation :

La Ceftriazone est très faiblement métabolisée. Seule la flore intestinale la transforme en métabolites inactifs.

Elimination :

L'élimination de la ceftriazone est faite par voie urinaire et biliaire. La clairance plasmatique totale est comprise entre 10 et 22 ml / min, celle rénale est comprise entre 5 et 12 ml / min, 40 à 60 % de la ceftriazone est excrétée sous forme inchangée dans l'urine alors que 10 à 20 % sont éliminés dans la bile.

La demi-vie d'élimination chez l'adulte est d'environ 8 heures.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique la pharmacocinétique de la ceftriazone n'est que peu modifiée et la demi-vie d'élimination n'est que légèrement augmentée.

Si seule la fonction rénale est touchée, l'élimination biliaire de la ceftriazone est augmentée.

Si seule la fonction hépatique est touchée, l'élimination rénale est augmentée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études menées chez l'animal ont montré que des doses élevées du sel calcique de ceftriazone 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 ceftriazone.



6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant : eau pour préparations injectables.

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 4.5).

La ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, notamment :

- Ringer lactate: Hartmann B21, glucosé B39;
- Polyoniques : B46, B66 ;
- Plasmalytes : B27, B22 ;
- Compensal : B45...

En cas d'association prévue de CEFTRIAXONE TM pendant le traitement, avec d'autres antibiotiques l'administration ne doit pas être réalisée dans la même seringue ou dans la même solution pour perfusion.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

La durée de conservation du produit est de 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Après reconstitution la solution doit être utilisée. Toutefois elle peut être conservée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Modalité de manipulation / élimination.

Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur. Tenir hors de vue et de portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

**TONG MEI LABORATOIRE****CEFTRIAZONE SODIQUE TM 1G B/10**

1079,27 mg de poudre en flacon de verre incolore avec bouchon (Chlorobutyl) et capsule (Aluminium) et 10 ml de solvant en ampoule de 10 ml (PP incolore). Boîtes de 1flacon et 1 ampoule.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**Voie Intraveineuse**

A reconstituer avec le solvant d'eau pour préparations injectables contenu dans la boîte.

La couleur de la solution reconstituée peut varier du jaune pâle au jaune ambré dans les conditions de conservation ci-dessus précisées.

Perfusion intraveineuse après dilution

Dissoudre la ceftriazone dans de l'eau pour préparations injectables ou dans une des solutions de perfusion suivantes : chlorure de sodium à 0,9% ; chlorure de sodium à 0,45% + glucose à 2,5% ; glucose à 5% ; glucose à 10% ; dextran à 6% dans du glucose à 5% ; hydroxyéthyl amidon 6-10%.

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).

Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.

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

TONGMEI Laboratoire

Siège : Immeuble SODEVZF BP 3076 : Lomé TOGO

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

N° 001/2019/ MSHP/CAB /SG/DPML/DPMS

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

19/AVR/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Octobre 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.