

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom Médical du Produit

Ceftriaxone sodique et Sulbactam pour injection

Nom du Produit

BECTACEF 1500

Dosage

1500 mg/flacon (Ceftriaxone 1000 mg + Sulbactam 500 mg)

Forme Pharmaceutique

Poudre sèche pour injection

2. Composition Qualitative et Quantitative

Déclaration Qualitative

Ceftriaxone sodique USP et Sulbactam sodique USP

Déclaration Quantitative

1500 mg/flacon (Ceftriaxone 1000 mg + Sulbactam 500 mg)

3. Forme Pharmaceutique

Poudre blanchâtre cristalline dans un flacon de 10 ml en verre clair scellé avec un bouchon en caoutchouc bromobutyl gris et le rabat d'ouverture.

4. Caractéristiques Cliniques

4.1 Indications Thérapeutiques

- Infections des voies respiratoires inférieures
- Otite moyenne aiguë bactérienne
- Infections de la peau et des tissus mous
- Infections des voies urinaires (compliquées et non compliquées)
- Maladies inflammatoires pelviennes.
- Septicémie bactérienne
- Infections osseuses et articulaires
- Méningite
- Maladies sexuellement transmissibles.
- Prophylaxie chirurgicale
- L'administration préopératoire de la Ceftriaxone peut réduire l'incidence des infections postopératoires chez les patients subissant des interventions chirurgicales..

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et enfants de plus de douze ans : (dose en termes de ceftriaxone) est de 1 -2 mg une fois par jour [ou en doses également divisées deux fois par jour] selon le type et la gravité des infections. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 4 g.

Dans les infections sévères et dans les cas où les agents pathogènes ne sont que

modérément sensibles à la ceftriaxone, la dose journalière peut être augmentée à 4 g administrée quotidiennement.

La posologie de **BECTACEF 1500** doit être ajustée chez les patients ayant une diminution marquée de la fonction rénale pour compenser car la réduction de la clairance de moins de 15 ml / min devraient recevoir au maximum 500 mg de Sulbactam toutes les 12 heures [dose maximale de 1gm de Sulbactam].

Les patients pédiatriques

Pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous la dose quotidienne totale recommandée (en termes de Ceftriaxone) est de 50-75mg/kg administré une fois par jour ou (en doses également fractionnées deux fois par jour). La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 1 gramme.

Pour le traitement de l'otite moyenne aiguë bactérienne: Une dose unique par voie intramusculaire de 50 mg / kg (ne pas dépasser 1 gramme) est recommandée.

Dans le traitement de la méningite: La dose thérapeutique initiale en termes de ceftriaxone doit être de 100 mg / kg (sans dépasser 4 g). La dose quotidienne peut être administrée une fois par jour ou en doses égales fractionnées toutes les 12 heures. La durée habituelle du traitement est de 7-14 jours.

Pour le traitement des infections graves autres que la méningite: la dose quotidienne totale recommandées en termes de ceftriaxone est de 50-75 mg / kg administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures.

La dose quotidienne totale (en termes de Ceftriaxone) ne doit pas dépasser 2 grammes.

En général le traitement de **BECTACEF 1500** doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après la disparition des signes et les symptômes de l'infection. La durée habituelle du traitement est de 4 à 14 jours, dans les infections compliquées, un traitement plus long peut être nécessaire.

Administration:

BECTACEF 1500 peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection.

Il est conseillé d'utiliser la solution reconstituée immédiatement..

4.3. Contre-indications

Son utilisation est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'un des antibiotiques de la classe des pénicillines et aux céphalosporines.

4.4. Mises en garde particulières et précautions d'emploi

MISES EN GARDE:

Les réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves ou parfois mortelles ont été rapportées chez des patients recevant le traitement par bêta-lactames. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à des allergènes multiples. Si une réaction allergique se développe, le médicament doit être arrêté et la thérapie appropriée instituée. La colite pseudomembraneuse a été rapportée avec l'utilisation de la céphalosporine [et d'autres antibiotiques à large spectre]; c'est pourquoi il est important de considérer son

diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée en rapport avec l'utilisation des antibiotiques.

Le traitement par les antibiotiques à large spectre modifie la flore normale du côlon et peut favoriser la prolifération de clostridia. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est la principale cause de la colite associée aux antibiotiques. Des cas bénins de colite peuvent répondre à arrêt du traitement uniquement.

Les cas modérés à sévères doivent être gérés avec hydro-électrolytique, et la supplémentation en protéines comme indiqué.

PRÉCAUTIONS:

Général:

Bien que des élévations transitoires de BUN et de créatinine sérique aient été observées, à la posologie recommandée, le potentiel néphrotoxique de la ceftriaxone est similaire à celle des autres céphalosporines.

La ceftriaxone est éliminée à la fois par excrétion rénale et biliaire. Par conséquent, les patients atteints d'insuffisance rénale ne nécessitent normalement aucun ajustement de la dose lorsque les doses habituelles de la ceftriaxone sont administrées, mais la concentration du médicament dans le sérum doit être contrôlée périodiquement. Si la preuve de l'accumulation existe, la posologie doit être réduite en conséquence.

L'ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant le dysfonctionnement hépatique, mais chez les patients ayant à la fois l'insuffisance hépatique et les maladies rénales significatives, la posologie ne doit pas dépasser 2 g par jour sans surveillance étroite des concentrations sériques.

Les modifications du temps de prothrombine ont été observées chez des patients traités par ceftriaxone. Les patients présentant une altération de la synthèse de vitamine K ou une carence en réserve de vitamine K [par exemple, les maladies chroniques et la malnutrition] peut exiger la surveillance du temps de prothrombine pendant le traitement par ceftriaxone. L'administration de la vitamine K (10 mg par semaine) peut être nécessaire si le temps de prothrombine est prolongé avant ou pendant le traitement.

BECTACEF 1500 doit être prescrit avec prudence chez les personnes ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier la colite.

Si un corps étranger est visible dans le flacon après dissolution du contenu, prière de ne pas utiliser la solution.

L'utilisation prolongée de **BECTACEF 1500** peut entraîner la prolifération d'organismes non sensibles. L'observation attentive du patient est essentielle. En cas de surinfection pendant le traitement la mesure appropriée doit être prise.

4.5. Interaction avec d'autres produits médicamenteux et autres formes d'interactions

Aucune altération de la fonction rénale n'a été observée après l'administration concomitante de fortes doses de ceftriaxone et les puissants diurétiques (par exemple, furosémide). Il n'existe aucune preuve que la ceftriaxone augmente la toxicité rénale des aminosides. Aucun effet similaire à celui du disulfirame n'a été démontré après administration de l'alcool avec Ceftriaxone. La Ceftriaxone ne contient pas une partie de N-méthylthiotetrazole associé à l'intolérance possible d'éthanol et les troubles de la coagulation.

L'élimination de la ceftriaxone n'est pas modifiée par le probénécide. Dans une étude in vitro des effets antagonistes ont été observés avec la combinaison de chloramphénicol et la ceftriaxone.

Chez les patients traités par ceftriaxone le test de Coombs peut devenir faux positif. La ceftriaxone, comme d'autres antibiotiques, peut entraîner des tests faux - positifs pour la galactosémie.

De même, les méthodes non enzymatiques pour le dosage du glucose dans l'urine peuvent donner de des résultats faux positifs. Pour cette raison, l'urine - la détermination du glucose pendant le traitement par ceftriaxone ne doit être effectuée par voie enzymatique.

4.6. Grossesse Et Allaitement

Effets tératogènes:

Grossesse Catégorie B. Les études de reproduction ont été effectuées chez des souris et des rats, à des doses allant jusqu'à 20 fois la dose habituelle humaine et sans aucune preuve de toxicité pour l'embryon. Foetotoxicité et tératogénicité à des primates : aucune embryotoxicité ou tératogénicité n'a été démontré à une dose d'environ 3 fois la dose humaine.

Effets non tératogènes

Dans les études chez les rats dans le segment I (la fécondité et la reproduction en général) et le segment III (prénatales et postnatales) avec Ceftriaxone administré par voie intraveineuse, aucun effet indésirable n'a été noté sur les différents paramètres de la reproduction pendant la gestation et l'allaitement, y compris la croissance post-natale, le comportement fonctionnel et la capacité de reproduction de la descendance, à des doses de 586 mg / kg / jour ou moins. Il n'y a, cependant, aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Parce que les études de reproduction animale ne sont pas toujours prophétiques de la réponse humaine, ces médicaments doivent être utilisés pendant la grossesse seulement si clairement nécessaire.

Les mères qui allaitent

Une faible concentration de ceftriaxone est excrétée dans le lait maternel, aucun risque pour les nourrissons n'a été signalé, mais la prudence doit être exercée lorsque la ceftriaxone est administrée à une femme qui allaitent.

La sécurité pendant la grossesse n'a pas été établie.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire et utilisation de machine

Aucune étude sur de l'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser les machines n'a été effectuée.

4.8. Effets indésirables

BECTACEF 1500 est généralement bien toléré

Réactions locales: douleur, induration et une sensibilité au site d'injection, phlébite. Hypersensibilité: Moins fréquemment rapportés étaient les éruptions cutanées, prurit, fièvre ou frissons

Hématologiques: éosinophilie, thrombocytes et leucopénie

Gastro-intestinaux: diarrhée, nausées, vomissements

Hépatique: élévation des ASAT ou ALAT

Moins fréquemment rapportés ont été des élévations de la bilirubine et des phosphatases alcalines.

Rénale: élévation de BUN

SNC: céphalées ou vertiges ont été rapportés occasionnellement.

Génito-urinaire : moniliase ou vaginites ont occasionnellement été signalées.

DIVERS : Diaphorèse et bouffées de chaleur ont occasionnellement été rapportées.

D'autres effets indésirables rarement observés (<0,1%) sont des douleurs abdominales, agranulocytose, pneumopathie allergique, anaphylaxie, basophilie, lithiase biliaire, Bronchospasme, boue biliaire colite, dyspepsie, épistaxis, flatulence, glycosurie.

D'autres effets indésirables rares comprennent, hématurie, la jaunisse, la leucocytose, lymphocytose, monocytose, lithiase rénale, des palpitations, une diminution du temps de prothrombine, les précipitations rénales, des convulsions et la maladie sérique.

4.9. Surdosage

Dans le cas de surdosage, les concentrations plasmatiques ne seraient pas réduites par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement de surdosage doit être symptomatique.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1. Propriétés Pharmacodynamiques

Le Ceftriaxone exerce l'activité in vitro contre un vaste éventail de micro-organismes Gram-Négatif et Gram-Positif. Le Ceftriaxone est fortement stable à la plupart de bêta-lactamases, aussi bien les pénicillinases que céphalosporinases des bactéries Gram-Positif et Gram-Négatives. L'activité bactéricide de Ceftriaxone résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne.

Le Sulbactam, une dérivée du noyau de base de la pénicilline, est un inhibiteur bêta-lactamase. Il est utilisé pour augmenter le spectre antibactérien des pénicillines et céphalosporines contre les organismes produisant la pénicillinase et ceux produisant les bêta-lactamases comme *Staphylococcus aureus*, *H. Grippal*, *Moraxella catarrhalis* qui sont résistants à l'ampicilline seul. Le Sulbactam n'améliore pas l'activité enterococcal de l'ampicilline.

Mode d'action :

L'activité bactéricide de **BECTACEF 1500** est due au composant Ceftriaxone et la capacité de Ceftriaxone à s'interférer à la biosynthèse du composant peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne en se fixant et inactivant les protéines de liaison à la pénicilline (PBPs). Le Ceftriaxone induit la filamentation dans *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, il se lie principalement à PBP 3 qui est responsable de la formation de paroi de travers ou la cloison de division du bacille. Le Ceftriaxone a un haut degré de stabilité contre les bêta-lactamases, aussi bien pénicillinases que céphalosporinases produit tant par des bactéries Gram-tif que Gram+tif, mais pas contre ESBL'S par médiation chromosomique et plasmid produit par certaines souches de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp* et *Serratia spp*. Le Sulbactam bloque irréversiblement la destruction d'anneau bêta-lactam du Ceftriaxone par ces larges variétés d'ESBL'S et de bêta-lactamases obtenu par médiation chromosomique en se fixant à ces enzymes et agissant comme un substrat suicide qui forme une intermédiaire stable, rendant l'enzyme inactive. Le Sulbactam est un inhibiteur de bêta-lactamase de plus large spectre que l'acide clavulanique. Le Sulbactam n'induit pas les bêta-lactamases chromosomiques comme l'acide clavulanique, et ne

sélectionne non plus les bactéries déprimés produisant les beta-lactamases. Ainsi le potentiel complet de Ceftriaxone contre Klebsiella, pseudomonas, Eschericia coli spp est reconstitué par le l'addition de Sulbatam.

5.2. Propriétés Pharmacocinétiques

BECTACEF 1500 peut être administré en IM ou IV.

Après l'administration intramusculaire, les concentrations sériques maximales de Ceftriaxone et Sulbactam s'observent entre 15 minutes à 2 heures. La concentration plasmatique maximale de Ceftriaxone après une dose IM simple de 1.0 g est d'environ 81mg/L et est atteint 2-3 heures après la dose tandis que celui de Sulbactam de sodium est de 6-24 mg/L et est atteint environ 1 hr après la dose.

D'où la quantité efficace de bêta-lactamases est détruite au moment où la concentration maximale de Ceftriaxone est atteinte permettant le potentiel complet d'action de Ceftriaxone contre ESBL produisant Klebsiella, E coli spp. Les concentrations sériques ont été montrées comme étant proportionnel à la quantité de la dose administrée. L'Aire sous la courbe (ASC) après l'administration IM est équivalente à celle d'après administration IV d'une dose équivalente, indiquant la biodisponibilité de 100 % de Ceftriaxone sodique administré par voie intramusculaire. Sur administration intraveineuse Ceftriaxone sodique se répand dans le liquide tissulaire où lorsqu'il est donné en doses recommandées les concentrations bactéricides sont maintenues pendant jusqu'à 24 heures. Le Ceftriaxone doit fortement lié à la protéine sérique humaine d'environ 83-90 %.

Distribution

Le volume de distribution de Ceftriaxone sodique est de 7-12 L et celui de Sulbactam sodique est de 18-27.6 L. Le Ceftriaxone pénètre bien dans les espaces extravasculaires, le liquide tissulaire et le liquide synovial des articulations enflammés. Les concentrations dans la plupart des foyers extracellulaires atteignent ou excèdent plusieurs fois la CMI de la plupart des pathogènes pendant au moins 24 heures après une administration simple. Le Ceftriaxone sodique atteint des concentrations thérapeutiques efficaces chez les patients ayant la méningite bactérienne qui sont au moins dix fois les CMI de pathogènes fréquents comme, Enterobacteriaceae, H. influenzae, Meningococci, Pneumococci et le Streptococci du Groupe B. Le Ceftriaxone traverse le placenta et est distribué dans le liquide amniotique. Il est aussi distribué dans le lait.

Métabolisme et excrétion :

Le Ceftriaxone n'est pas métabolisé dans l'organisme et est éliminé inchangé via deux sentiers, l'urine et la bile. 40-50 % de la dose administrée par voie parentérale sont excrétés dans l'urine dans 48 heures sous forme de médicament actif. Ainsi, de hautes concentrations sont atteintes dans l'urine, quoi que n'est pas excrété par le rein il est excrété par la bile. Le métabolisme de sulbactam est moins de 25 %. 70-80 % de Sulbactam sont excrétés par le rein, l'excrétion biliaire est minimale et l'excrétion rénale est bloquée par probénécid. Sulbactam et Ceftriaxone peuvent être enlevés par l'hémodialyse. Insuffisance Rénale et Hépatique : le Ceftriaxone est excrété à travers les voies tant rénaux que biliaires par conséquent les patients ayant l'insuffisance rénale n'exigent normalement aucun rajustement de la dose cependant la concentration du médicament doit être contrôlée chez de tels patients et s'il y a la preuve d'accumulation de médicament alors les rajustements de posologie doivent être faits en conséquence. Les rajustements de posologie ne sont pas nécessaires chez les patients

ayant le dysfonctionnement hépatique, cependant chez les patients ayant aussi bien le dysfonctionnement hépatique que l'insuffisance rénale significative, la posologie ne doit pas dépasser plus de 2 gm par jour avec le contrôle étroit des concentrations sériques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse

En considérant la durée maximale de traitement et la classe du composé, les études de cancérigène avec Ceftriaxone chez les animaux n'ont pas été exécutées. La durée maximale des études de toxicité animales était de 6 mois.

Mutagenèse

Des tests toxicologiques génétiques ont inclus le test d'Ames, un test de micronoyau et un test sur des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains cultivés in vitro avec Ceftriaxone. Ceftriaxone n'a montré aucun potentiel d'activité mutagène dans ces études.

Diminution de fertilité

Ceftriaxone n'a produit aucune diminution dans la fertilité lorsqu'il a été donné par voie intraveineuse aux rats aux doses quotidiennes jusqu'à 586 mg/kg/jours, environ 20 fois la dose recommandée de 2 gm/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucune

6.2. Incompatibilités

Aucune

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 24 Mois

Après reconstitution : La solution reconstituée doit être utilisée dans un délai d'une heure.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C. Tenir à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas congeler la solution reconstituée.

6.5. Nature et contenu du flacon

BECTACEF 1500 est contenu dans un flacon de 10 ml en verre clair scellé avec un bouchon en caoutchouc (bromo butyl gris) et le rabat d'ouverture. Chaque flacon est emballé dans une boîte avec la notice intérieure.

6.6. Mode d'emploi et manipulation :

Aucune exigence particulière.

7. Marketing Autorisation Titulaire

Zrenie Healthcare Pvt Ltd
B 1208, Westgate, Near YMCA Club,
Makarba, S G Highway,
Ahmedabad 380051, Gujarat, India

8. **Numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché.**
XXXXXX
9. **Date de la première autorisation/renouvellement de l'autorisation.**
XXXXXX
10. **Date de révision du texte.**
XXXXXX

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.