

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

Sulbacef®-750 mg injectable pour usage IM/IV

Sulbacef®-1.5 g injectable pour usage IM/IV

Antibiotique

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sulbacef®-750 mg injectable pour usage IM/IV

Sulbacef®-1.5 g injectable pour usage IM/IV

1.1 NOM DU PRODUIT

Ceftriaxone et sulbactam injectable 750 mg

Ceftriaxone et sulbactam injectable 1,5 g

1.2 DOSAGE

750 mg/flacon

1,5 g/flacon

1.3 FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre stérile pour préparation injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 COMPOSITION QUALITATIVE

Sulbacef®-750 mg : Ceftriaxone et sulbactam injectable 750 mg

Sulbacef®-1.5g : Ceftriaxone et sulbactam injectable 1,5 g

2.2 COMPOSITION QUANTITATIVE

Sulbacef®-750 mg :

Chaque flacon contient :

Ceftriaxone sodique stérile USP

Équivalent en ceftriaxone.....500 mg

Sulbactam sodique stérile USP

Équivalent en sulbactam.....250 mg

Sulbacef®-1.5 g :

Chaque flacon contient :

Ceftriaxone sodique stérile USP

Équivalent en ceftriaxone.....1 000 mg

Sulbactam sodique stérile USP

Équivalent en sulbactam.....500 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre stérile pour préparation injectable

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Sulbacef® injectable est indiqué pour le traitement des infections provoquées par des agents pathogènes sensibles à la ceftriaxone sodique et peut être utilisé en contexte clinique dans les cas suivants : sepsis, méningite, infections abdominales (p. ex., péritonite, infections des voies biliaires), infections des os, des articulations, des tissus mous, de la peau et des plaies, infections rénales et urinaires, infections des voies respiratoires, en particulier pneumonie, infections de la sphère ORL et blennorragie non compliquée.

Sulbacef® injectable peut également être utilisé pour la prophylaxie anti-infectieuse péri-opératoire. Une dose unique administrée en phase préopératoire peut réduire le risque d'infection postopératoire.

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Sulbacef® injectable peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Reconstitution & Administration

Veillez trouver ci-dessous les recommandations pour la dilution de la solution :

Volume d'eau stérile pour injection recommandées pour la préparation de la solution		
	Pour usage en IM	Pour usage en I.V.
Sulbacef®-1.5 g	5 ml	10 ml
Sulbacef®-750 mg	2 ml	5 ml

Posologie recommandée

La dose de Sulbacef® est définie en fonction de la dose équivalente de ceftriaxone (1,0 g de ceftriaxone correspond à 1,5 g de Sulbacef® injectable).

Chez l'adulte :

La dose quotidienne habituelle chez l'adulte ayant une fonction rénale normale est équivalente à 1 à 2 gramme(s) de ceftriaxone une fois par jour (ou en deux doses égales administrées à 12 h d'intervalle). La dose dépend du type d'infection et de sa sévérité. (La dose quotidienne totale de ceftriaxone ne doit en aucun cas dépasser 4 grammes.)

Posologie de chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

La posologie de Sulbacef® injectable doit être ajustée chez les patients présentant une réduction importante de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) afin de compenser la diminution de la clairance du sulbactam. Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 30 ml/min devront recevoir au maximum 1 g de sulbactam toutes les 12 heures (dose quotidienne maximale de 2 g de sulbactam). Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min devront recevoir 500 mg de sulbactam toutes les 12 heures.

Patients pédiatriques :

Pour le traitement des infections de la peau et des tissus sous-cutanés : la dose quotidienne totale de ceftriaxone (équivalente) recommandée est de 50 à 75 mg/kg une fois par jour (ou en deux doses égales à 12 h d'intervalle). La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 1 g. Pour le traitement de l'otite moyenne aiguë d'origine bactérienne, une dose unique de ceftriaxone (équivalente) de 50 mg/kg doit être administrée par voie IM (sans dépasser 1 g). Pour le traitement des autres infections graves (à l'exception de la méningite), la dose quotidienne totale recommandée (équivalente en ceftriaxone) est de 50 à 75 mg/kg, en deux doses égales administrées toutes les 12 heures. La dose quotidienne totale (équivalente en ceftriaxone) ne doit pas dépasser 2 g.

Méningite :

Il est recommandé d'administrer une dose thérapeutique initiale (équivalente en ceftriaxone) de 100 mg/kg (sans dépasser 4 grammes). La dose quotidienne (de ceftriaxone) peut être administrée une fois par jour (ou en deux doses égales toutes les 12 heures). En règle générale, le traitement par la ceftriaxone doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le rétablissement, tel qu'indiqué par la disparition des signes et symptômes de l'infection. La durée de traitement habituelle est de 4 à 14 jours mais, en cas d'infection compliquée, un traitement plus long peut être nécessaire. Lors du traitement des infections à *Streptococcus pyogenes*, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 10 jours. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ; cependant, les concentrations sanguines doivent être surveillées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (patients sous dialyse, p. ex.) (cf. section 4.2 supra) et chez les patients présentant des dysfonctions rénales et hépatiques.

4.3 CONTRE-INDICATIONS

Sulbacef® injectable est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie connue aux antibiotiques de la classe des céphalosporines. L'hypersensibilité à la pénicilline pourrait prédisposer le patient à un risque de réaction allergique croisée.

Grossesse et allaitement :

Des études sur les fonctions de reproduction ont été menées avec la ceftriaxone chez la souris et le rat à des doses très élevées. Aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé. Cependant, en l'absence d'études adéquates et convenablement contrôlées chez la femme enceinte et dans la mesure où les études sur les fonctions de reproduction effectuées chez l'animal peuvent ne pas toujours refléter la réponse clinique, ce médicament ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. La ceftriaxone étant sécrétée dans le lait maternel, même si ce n'est qu'à de faibles concentrations, la prudence est de rigueur chez les mères qui allaitent.

Mutagénicité/cancérogénicité/fertilité : les tests *in vitro* montrent que la ceftriaxone n'est pas mutagène. Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour contrôler le potentiel cancérogène de la ceftriaxone. Administrée à des doses élevées par comparaison avec les doses utilisées en pratique clinique, la ceftriaxone n'a pas montré d'effets délétères sur la fertilité chez le rat.

4.4 MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des surinfections par des germes non sensibles peuvent se produire.

Des cas de colite pseudomembraneuse ayant été signalés avec la ceftriaxone, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée consécutive à l'administration de Sulbacef® injectable.

Lorsque la ceftriaxone est administrée à des doses supérieures aux doses standards, son sel de calcium peut former des précipités dans la vésicule biliaire qui, à l'échographie, pourraient être interprétés à tort comme des calculs biliaires. Cependant, ces formations sont largement asymptomatiques et disparaissent à l'arrêt du traitement ou en temps voulu après la fin du traitement. Même dans les cas symptomatiques, elles ne requièrent aucune intervention chirurgicale et peuvent faire l'objet d'un traitement conservateur.

L'arrêt du traitement par Sulbacef® injectable, dans les cas symptomatiques, est laissé à la discrétion du médecin.

Comme les autres céphalosporines, la ceftriaxone est connue pour déloger la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine sérique. La prudence est donc de rigueur lorsqu'un traitement par Sulbacef® injectable est envisagé chez un nouveau-né atteint d'hyperbilirubinémie.

Afin d'éviter le risque de survenue d'une encéphalopathie bilirubinique, il est préférable d'éviter l'utilisation de Sulbacef® injectable chez les nouveau-nés en général et chez les prématurés en particulier.

Lors d'un traitement prolongé par Sulbacef® injectable, le bilan sanguin doit être contrôlé à intervalle régulier.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique. Cependant, en cas de dysfonction hépatique et d'anomalies significatives de la fonction rénale, la dose de Sulbacef® injectable ne devra pas dépasser l'équivalent de 2 g/jour de ceftriaxone. Un suivi hématologique rigoureux est recommandé.

Une prudence extrême est requise chez les patients sensibles à la pénicilline. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration d'adrénaline par voie SC est recommandée ainsi que d'autres mesures d'urgence.

La survenue d'une réaction allergique appelle l'arrêt du traitement par Sulbacef® injectable. Sulbacef® injectable ne doit pas être administré chez les nouveau-nés en général, en particulier les nouveau-nés atteints d'hyperbilirubinémie, ni chez les enfants prématurés.

4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Aucune altération de la fonction rénale n'a été observée après administration simultanée de doses importantes de ceftriaxone et de diurétiques puissants.

Il n'existe aucun élément indiquant que la ceftriaxone augmente la toxicité rénale des aminosides.

L'élimination de la ceftriaxone n'est pas altérée par le probénécide.

Les études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone et le chloramphénicol étaient antagonistes.

En cas de dysfonctions rénale et hépatique sévères concomitantes, les concentrations

plasmatiques de la ceftriaxone doivent être régulièrement contrôlées.

Des faux positifs peuvent être obtenus au test de Coombs lors du traitement par la ceftriaxone.

Les méthodes de dosage non enzymatique du glucose urinaire peuvent également donner des faux positifs.

4.6 GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Des études sur les fonctions de reproduction ont été menées avec la ceftriaxone chez la souris et le rat à des doses très élevées. Aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé. Cependant, en l'absence d'études adéquates et convenablement contrôlées chez la femme enceinte et dans la mesure où les études sur les fonctions de reproduction effectuées chez l'animal peuvent ne pas toujours refléter la réponse clinique, ce médicament ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. La ceftriaxone étant sécrétée dans le lait maternel, même si ce n'est qu'à de faibles concentrations, la prudence est de rigueur chez les mères qui allaitent.

4.7 EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

La ceftriaxone n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les effets indésirables tels que l'hypotension ou les vertiges (voir rubrique 4.8) doivent être pris en compte.

4.8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants, signalés lors du traitement par la ceftriaxone, pourraient être également observés avec cette association :

Effets gastro-intestinaux : diarrhée, nausées et vomissements (moins fréquents), stomatite et glossite.

Effets hépatiques : élévations de l'ASAT/ALAT.

Effets hématologiques : éosinophilie, thrombopénie, leucopénie, granulocytopénie, hématome ou hémorragie. Des cas d'anémie hémolytique, moins fréquents, ont été

observés. Des cas d'agranulocytose ($< 500/\text{mm}^3$) ont été décrits de façon occasionnelle à une dose totale cumulée dépassant 20 g.

Réactions cutanées : exanthème, dermatite allergique, prurit, urticaire, œdème, érythème polymorphe.

D'autres effets indésirables de type céphalées, sensations vertigineuses, augmentation de la créatinine sérique, mycose génitale, oligurie, fièvre et frissons ont été observés.

Un choc anaphylactique peut survenir, auquel cas des contre-mesures doivent être prises immédiatement.

Réactions locales :

Une douleur, une induration une sensibilité au toucher peuvent être constatées chez un nombre limité de patients.

Des réactions inflammatoires de la paroi veineuse peuvent également se produire après administration IV. Ce risque peut être limité au maximum en effectuant l'injection lentement, sur 2 à 5 minutes.

4.9 SURDOSAGE

Les informations disponibles concernant la toxicité aiguë de Sulbacef® injectable sont limitées. Il n'existe aucun antidote spécifique pour le traitement du surdosage. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer efficacement le médicament. Par conséquent, le traitement du surdosage de Sulbacef® injectable sera essentiellement un traitement de soutien et symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : associations de céphalosporine et d'inhibiteurs de bêta-lactamases.

Mode d'action

La ceftriaxone est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, comme les pénicillines, exerçant une action bactéricide. Les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) sont responsables de plusieurs étapes de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries et sont présentes en grande quantité (plusieurs centaines à plusieurs milliers de molécules/cellule bactérienne). La ceftriaxone inhibe la troisième et dernière phase de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne en se liant de façon préférentielle aux PLP spécifiques situées à l'intérieur de la paroi cellulaire bactérienne.

La ceftriaxone interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire médiée par les PLP, entraînant la lyse de la cellule par l'intermédiaire des enzymes d'autolyse de la paroi cellulaire bactérienne (autolysines), possiblement en interférant avec un inhibiteur des autolysines. La présence d'une chaîne latérale aminothiazolylacétyle avec un groupement alpha-méthoxyimino en position 7 du cycle bêta-lactame confère à la ceftriaxone une activité antibactérienne renforcée, en particulier contre les entérobactéries (p. ex., *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* et *Serratia*), et une stabilité accrue à l'encontre de nombreuses bêta-lactamases. De nombreuses souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont sensibles à la ceftriaxone. Les autres organismes à Gram négatif sensibles comprennent *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* et *N. meningitidis*. La ceftriaxone montre une activité exceptionnelle contre *H. influenzae* et *N. gonorrhoeae* et constitue le médicament privilégié pour les infections non compliquées à *N. gonorrhoeae*. Elle n'exerce aucune activité contre *B. fragilis* mais est active contre de nombreux autres germes anaérobies.

Cependant, il a été récemment observé que les bactéries, via la formation de bêta-lactamases, hydrolysent le cycle bêta-lactame des céphalosporines pour les inactiver, développant ainsi une résistance au médicament. Récemment, l'apparition d'une telle résistance à la ceftriaxone a été constatée, comme cela peut être mis en évidence d'après

l'augmentation de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

Le sulbactam, en se liant de façon irréversible aux bêta-lactamases produites par les bactéries à Gram positif ou négatif courantes, protège le cycle bêta-lactame de la ceftriaxone et préserve l'activité du médicament. Ainsi, en combinant la ceftriaxone et le sulbactam, Sulbacef® étend son utilité pour le traitement d'un large spectre d'infections provoquées par des organismes résistants à l'antibiotique seul, en les rendant sensibles à ce dernier, possiblement via un abaissement de la CMI.

5.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

La ceftriaxone est totalement absorbée, avec une concentration plasmatique maximale de 40 µg/ml et 80 µg/ml atteinte 2 à 3 heures après injection IM de 500 mg et 1 g de ceftriaxone, respectivement. Elle suit un schéma pharmacocinétique non linéaire dépendant de la dose en raison de son fort taux de liaison avec les protéines plasmatiques (80 à 85 %). L'ASC (Aire Sous la Courbe ou AUC) observée après administration d'une dose équivalente de ceftriaxone par voie IM ou IV est similaire. Largement distribuée dans les tissus et fluides corporels, elle traverse les méninges inflammées comme non inflammées et peut atteindre des concentrations thérapeutiques dans le LCR.

Indépendamment de la dose, la demi-vie de la ceftriaxone est comprise entre 6 et 9 heures. La demi-vie peut être prolongée chez les nouveau-nés. Si l'insuffisance rénale modérée n'influe pas sensiblement sur la demi-vie de la ceftriaxone, cette demi-vie est prolongée en cas d'insuffisance rénale sévère, l'augmentation étant plus importante encore en cas d'insuffisance hépatique concomitante. La ceftriaxone, à la dose de 1 – 2 g, atteint des concentrations supérieures aux CMI dans le poumon, le cœur, les voies biliaires/le foie, l'amygdale, l'oreille moyenne et la muqueuse nasale, l'os et le liquide cérébral, pleural, prostatique et synovial pour la plupart des agents pathogènes responsables d'infections, même après plus de 24 heures.

L'excrétion urinaire par filtration glomérulaire représente 50 à 60 % de l'élimination. Il a été montré que la flore intestinale convertit la ceftriaxone en métabolites inactifs. Le médicament est excrété par voie biliaire à hauteur de 40 à 50 %. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion biliaire peut devenir la voie d'excrétion majeure. Chez le nourrisson et

l'enfant : la demi-vie d'élimination est prolongée chez le nouveau-né et diminue ensuite avec l'augmentation de l'âge postnatal. Chez les nourrissons âgés de moins de 8 jours et les personnes âgées de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination moyenne est habituellement 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez l'adulte.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'élimination non rénale peut compenser. Le sulbactam a une demi-vie d'environ 1 heure chez les volontaires sains. Les concentrations sériques atteintes sont proportionnelles à la dose administrée. Il est éliminé principalement par voie rénale sous forme inchangée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit ne contient aucun excipient.

6.2 INCOMPATIBILITÉS

Aucune altération de la fonction rénale n'a été observée après administration simultanée de doses importantes de ceftriaxone et de diurétiques puissants.

Il n'existe aucun élément indiquant que la ceftriaxone augmente la toxicité rénale des aminosides.

L'élimination de la ceftriaxone n'est pas altérée par le probénécide.

Les études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone et le chloramphénicol étaient antagonistes.

En cas de dysfonctions rénale et hépatique sévères concomitantes, les concentrations plasmatiques de la ceftriaxone doivent être régulièrement contrôlées.

Des faux positifs peuvent être obtenus au test de Coombs lors du traitement par la ceftriaxone.

Les méthodes de dosage non enzymatique du glucose urinaire peuvent également donner des faux positifs.

6.3 DURÉE DE CONSERVATION

La durée de conservation de Sulbacef® injectable (750 mg et 1.5 g) est de 3 ans.

6.4 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 30°C, dans un endroit sec.

6.5 NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Sulbacef®-750 mg : disponible en flacon en verre blanc de 10 ml avec 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables, conditionné dans une boîte en carton, accompagné de la notice.

Sulbacef®-1.5g : disponible en flacon en verre blanc de 20 ml avec 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables, conditionné dans une boîte en carton, accompagné de la notice.

7. LABORATOIRE FABRICANT

Fabriqué par:

SWISS PARENTERALS LTD.

Plot No.: 402, 412-414, Kerala Industrial Estate, G.I.D.C., Nr. Bavla,

Dist.: Ahmedabad-382 220, Gujarat, INDE.

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

Expha Ltd., Zeinenweg 4, 8405 Winterthur

Suisse

9. CATÉGORIE LÉGALE

Médicament soumis à prescription médicale (Liste I).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11.10.2021