

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

1. Nom du médicament

Nom de marque : SANAXONE T - 1000

Nom générique : Ceftriaxone/Tazobactam injectable 8:1 (1000:125)

2. Composition qualitative et quantitative

Mention sur l'étiquette :

Chaque flacon contient : Mélange stérile de Ceftriaxone sodique USP équivalent à 1000mg de Ceftriaxone et de Tazobactam sodique équivalent à Tazobactam 125mg

Composition :

Sl. No:	Matière première	Spécification	Qté flacon (mg)	Justification
1.	Ceftriaxone sodique	USP	1248.0*	Ingrédient pharmaceutique actif
2.	Tazobactam sodique	IHS	156.0**	Ingrédient pharmaceutique actif

Remarques :

* : La quantité standard est basée sur une valeur de dosage de 90,0 % p/p en céfépime, 4,0 % p/p de la teneur en eau.

** : La quantité standard de Tazobactam est basée sur un rapport 8:1.

3. Forme pharmaceutique

Description : Poudre stérile, de couleur blanc cassé à jaune, distribuée dans des récipients scellés et qui, lorsqu'elle est agitée avec le volume prescrit de liquide stérile, forme rapidement une solution claire et pratiquement exempte de particules.

Forme posologique : Poudre sèche pour injection

4. Particularités cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

SANAXONE T - 1000 est indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des bactéries sensibles ;

-Traitement des infections nosocomiales et prophylaxie chirurgicale

-Septicémie bactérienne

-Infections des voies respiratoires inférieures

-Méningite

-Infections de la peau et des tissus mous comme la cellulite

-Ote moyenne bactérienne suppurée chronique

-Infections intra-abdominales telles que la péritonite

Infections intra-abdominales comme la péritonite -Cholécystite

-Infections des os et des articulations comme l'ostéomyélite

Infections des voies urinaires (compliquées par des anomalies urologiques sous-jacentes)

-Maladies sexuellement transmissibles comme la gonorrhée, le chancre, la syphilis et les infections dans les unités de dialyse.

4.2 Posologie et mode d'administration

Version 1.0	JANUARY - 2024	Page 50 of 782
-------------	----------------	----------------

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

SANAXONE T - 1000 injectable peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

La posologie et le mode d'administration doivent être déterminés en fonction de la gravité de l'infection, de la sensibilité de l'organisme responsable et de l'état du patient. Dans la plupart des cas, une dose journalière unique - ou, dans les indications spécifiées, une dose unique - donne des résultats thérapeutiques satisfaisants.

Remarque : les recommandations posologiques concernent la ceftriaxone seule.

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus

La dose habituelle pour les adultes est de 1 g administré une fois par jour (ou en doses égales deux fois par jour), en fonction de la gravité de l'infection.

Pour les infections graves, 2 à 4 g par jour, normalement en une seule prise toutes les 24 heures. Pour les infections causées par *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus* sensible à la méthicilline), la dose quotidienne recommandée est de 2 à 4 g, afin d'atteindre > 90 % de la cible. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 4 g.

Si l'on soupçonne la présence de *Chlamydia trachomatis*, il convient d'ajouter une couverture anti-chlamydienne appropriée, car la ceftriaxone sodique n'a pas d'activité contre cet organisme.

Pour le traitement des infections gonococciques non compliquées, il est recommandé d'administrer une dose unique de 250 mg par voie intraveineuse.

L'administration simultanée de probénécide n'est pas indiquée.

En préopératoire (prophylaxie chirurgicale), il est recommandé d'administrer une dose unique de 1 g par voie intraveineuse une demi-heure à deux heures avant l'intervention. En chirurgie colorectale, une dose I.M. de 2 g doit être administrée (les doses supérieures à 1 g doivent être divisées et injectées en plusieurs endroits), ou par perfusion I.V. lente, en association avec un agent approprié contre les bactéries anaérobies.

En général, le traitement par ceftriaxone/tazobactam doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après la disparition des signes et des 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. Lors du traitement de *Streptococci pyogenes*, la thérapie doit être poursuivie pendant au moins 10 jours.

Patients âgés

Ces doses ne nécessitent pas de modification chez les patients âgés, à condition que les fonctions rénales et hépatiques soient satisfaisantes.

Patients pédiatriques

Nouveau-nés

Une dose quotidienne de 20-50 mg/kg de poids corporel, sans dépasser 50 mg/kg.

Chez le nouveau-né, la dose intraveineuse doit être administrée en 60 minutes afin de réduire le déplacement de la bilirubine à partir de l'albumine, réduisant ainsi le risque potentiel d'encéphalopathie bilirubinique.

Nourrissons et enfants jusqu'à 12 ans

Posologie thérapeutique standard : 20-50 mg/kg de poids corporel une fois par jour.

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

Pour le traitement des infections de la peau et des structures cutanées, la dose quotidienne totale recommandée est de 50 à 75 mg/kg administrée une fois par jour (ou en doses égales deux fois par jour). La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 g.

Pour le traitement de l'otite moyenne bactérienne aiguë, il est recommandé d'administrer une dose unique de 50 mg/kg par voie intraveineuse (sans dépasser 1 g).

Pour le traitement d'infections diverses graves autres que la méningite, la dose quotidienne totale recommandée est de 50-75 mg/kg, administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 g.

Dans le traitement de la méningite, il est recommandé que la dose thérapeutique initiale soit de 100 mg/kg (sans dépasser 4 g). Par la suite, une dose quotidienne totale de 100 mg/kg/jour (sans dépasser 4 g par jour) est recommandée. La dose quotidienne peut être administrée une fois par jour (ou en doses égales toutes les 12 heures). La durée habituelle du traitement est de 7 à 14 jours.

En cas d'infection grave, il est possible d'administrer jusqu'à 80 mg/kg de poids corporel par jour. Pour les enfants dont le poids corporel est supérieur ou égal à 50 kg, il convient d'utiliser la posologie habituelle pour les adultes. Les doses de 50 mg/kg ou plus doivent être administrées par perfusion I.V. lente pendant au moins 30 minutes. Les doses supérieures à 80 mg/kg de poids corporel doivent être évitées en raison du risque accru de précipités biliaires.

Insuffisance rénale et hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie de SANAXONE T - 1000 injectable si la fonction hépatique est intacte. Ce n'est qu'en cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine <10 ml par minute) que la dose journalière doit être limitée à 2 g ou moins.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie si la fonction rénale est intacte.

En cas d'insuffisance rénale sévère accompagnée d'une insuffisance hépatique, la concentration plasmatique de SANAXONE T - 1000 injectable doit être déterminée à intervalles réguliers et la posologie ajustée.

Chez les patients dialysés, aucune dose supplémentaire n'est nécessaire après la dialyse. Les concentrations sériques doivent cependant être surveillées afin de déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires, étant donné que le taux d'élimination chez ces patients peut être réduit.

Mode d'emploi

Il est recommandé d'utiliser des solutions fraîchement préparées.

La ceftriaxone peut être administrée par injection profonde I.M. ou par injection/perfusion lente I.V., après reconstitution de la solution selon les instructions données ci-dessous :

L'injection I.V. doit être administrée pendant au moins 2 à 4 minutes.

La perfusion I.V. doit être administrée sur une période de 30 minutes.

Après reconstitution, la solution doit être administrée par injection I.M. profonde. Les doses supérieures à 1 g doivent être divisées et injectées en plusieurs endroits. Comme pour toutes les préparations I.M., la ceftriaxone/tazobactam doit être injectée bien à l'intérieur du corps d'un muscle relativement large ; l'aspiration permet d'éviter une injection involontaire dans un vaisseau sanguin.

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

Reconstituer le ceftriaxone/tazobactam avec le diluant approprié, par exemple de l'eau stérile pour préparations injectables, de l'eau saline normale ou des solutions de dextrose.

Dosage	1 000 mg : 125 mg
Quantité de diluant (ml) Administration I.V	9.6
Quantité de diluant (ml) Administration I.M.	3.6

4.3 Contre-indications

La solution injectable SANAXONE T - 1000 est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines. Chez les patients hypersensibles à la pénicilline, la possibilité de réactions allergiques croisées doit être prise en compte. Le médicament est également contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité immédiate et/ou sévère à la pénicilline ou à tout autre médicament à base de bêta-lactamines.

Nouveau-nés (≤ 28 jours)

Les nouveau-nés hyperbilirubinémiques, en particulier les prématurés, ne doivent pas être traités par la ceftriaxone. Des études in vitro ont montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de sa liaison à l'albumine sérique et qu'une encéphalopathie bilirubinique peut éventuellement se développer chez ces patients. La ceftriaxone/tazobactam est contre-indiquée chez les nouveau-nés prématurés jusqu'à un âge corrigé de 41 semaines (semaines de gestation + semaines de vie).

SANAXONE T - 1000 Injection est contre-indiqué chez les nouveau-nés s'ils ont besoin (ou s'il est prévu qu'ils aient besoin) d'un traitement avec des solutions I.V. contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium telles que la nutrition parentérale, en raison du risque de précipitation de la ceftriaxone calcique.

Dans certains de ces cas, la même ligne de perfusion intraveineuse a été utilisée pour la ceftriaxone et les liquides contenant du calcium et, dans certains cas, un précipité a été observé dans la ligne de perfusion intraveineuse. Au moins un décès a été rapporté chez un nouveau-né à qui la ceftriaxone et des liquides contenant du calcium avaient été administrés à des moments différents via des lignes I.V. différentes ; aucune matière cristalline n'a été observée lors de l'autopsie de ce nouveau-né. Aucun cas similaire n'a été rapporté chez des patients autres que des nouveau-nés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'instaurer un traitement par ceftriaxone/tazobactam, une enquête détaillée doit être menée pour déterminer si le patient a déjà eu des réactions d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. Ce produit doit être administré avec prudence aux patients sensibles à la pénicilline. Les réactions d'hypersensibilité aiguës graves peuvent nécessiter l'utilisation d'épinéphrine sous-cutanée et d'autres mesures d'urgence. La ceftriaxone doit être administrée avec prudence aux patients présentant d'autres pathologies allergiques.

Ne pas utiliser de diluants contenant du calcium, tels que la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, pour reconstituer les flacons de ceftriaxone/tazobactam injectable ou pour diluer davantage un flacon reconstitué en vue d'une administration par voie intraveineuse, car un précipité peut se former. Un précipité de ceftriaxone

Version 1.0	JANUARY - 2024	Page 53 of 782
-------------	----------------	----------------

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

calcique peut également se produire lorsque la solution injectable de ceftriaxone/tazobactam est mélangée à des solutions contenant du calcium dans la même ligne d'administration intraveineuse. La solution injectable de ceftriaxone/tazobactam ne doit pas être administrée en même temps que des solutions I.V. contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium telles que la nutrition parentérale via un site Y. Cependant, chez les patients autres que les nouveau-nés, la solution injectable de ceftriaxone/tazobactam et les solutions contenant du calcium peuvent être administrées l'une après l'autre si les lignes de perfusion sont soigneusement rincées entre les perfusions avec un liquide compatible. Des études in vitro utilisant du plasma adulte et néonatal provenant du sang du cordon ombilical ont montré que les nouveau-nés présentent un risque accru de précipitation de la ceftriaxone calcique.

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris la ceftriaxone/tazobactam, et leur gravité peut aller de légère à menaçante pour le pronostic vital. Le traitement par des agents antibactériens modifie la flore normale du côlon, entraînant une prolifération de *C. difficile*. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée après l'administration d'agents antibactériens.

Si la DACD est suspectée ou confirmée, il peut être nécessaire d'interrompre l'utilisation d'antibiotiques non dirigés contre le *C. difficile*. Une gestion appropriée des liquides et des électrolytes, une supplémentation en protéines, un traitement antibiotique du *C. difficile* et une évaluation chirurgicale doivent être mis en place selon les indications cliniques.

Des surinfections par des micro-organismes non sensibles peuvent se produire comme avec d'autres agents antibactériens.

Des cas de diarrhée associée aux antibiotiques, de colite et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés lors de l'utilisation de la ceftriaxone. Ces diagnostics doivent être envisagés chez tout patient qui développe une diarrhée pendant ou peu après le traitement. La ceftriaxone doit être interrompue en cas de diarrhée sévère et/ou sanglante pendant le traitement et un traitement approprié doit être instauré. Comme pour les autres céphalosporines, l'utilisation prolongée de la ceftriaxone peut entraîner la prolifération d'organismes non sensibles, tels que les entérocoques et *Candida* spp.

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, y compris la ceftriaxone/tazobactam. Des cas graves d'anémie hémolytique, y compris des décès, ont été rapportés pendant le traitement chez des adultes et des enfants. Si un patient développe une anémie sous ceftriaxone, le diagnostic d'une anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la ceftriaxone doit être arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit déterminée.

Bien que des élévations transitoires de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique aient été observées, aux doses recommandées, le potentiel néphrotoxique de la ceftriaxone/tazobactam est similaire à celui d'autres céphalosporines.

Des altérations du temps de prothrombine sont survenues peu fréquemment chez des patients traités par ceftriaxone/tazobactam. Les patients présentant une altération de la synthèse de la vitamine K ou de faibles réserves de vitamine K (par exemple, maladie hépatique chronique et malnutrition) peuvent nécessiter une surveillance du temps de prothrombine pendant le traitement par ceftriaxone/tazobactam injectable. L'administration de vitamine K (10 mg par semaine) peut être nécessaire si le temps de prothrombine est prolongé avant ou pendant le traitement.

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

L'utilisation prolongée de ceftriaxone/tazobactam peut entraîner la prolifération d'organismes non sensibles. Il est donc essentiel d'observer attentivement le patient. Si une surinfection survient au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

L'injection de ceftriaxone/tazobactam doit être prescrite avec prudence chez les personnes ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier de colite. On a signalé des anomalies échographiques dans la vésicule biliaire de patients traités par ceftriaxone/tazobactam ; certains de ces patients présentaient également des symptômes de maladie de la vésicule biliaire. Sur une échographie, ces anomalies apparaissent comme un écho sans ombre acoustique, suggérant une boue, ou comme un écho avec ombre acoustique, qui peut être interprété à tort comme des calculs biliaires. La nature chimique de la substance détectée par échographie a été déterminée comme étant principalement un sel de calcium de ceftriaxone. L'affection semble être transitoire et réversible à l'arrêt de la ceftriaxone/tazobactam et à l'instauration d'un traitement conservateur non chirurgical. Par conséquent, la ceftriaxone/tazobactam doit être interrompue chez les patients qui présentent des signes et des symptômes évoquant une maladie de la vésicule biliaire et/ou les résultats de l'échographie décrits ci-dessus.

Des cas de pancréatite, éventuellement secondaire à une obstruction biliaire, ont été rarement signalés chez des patients traités par ceftriaxone/tazobactam. La plupart des patients présentaient des facteurs de risque de stase biliaire et de boue biliaire (traitement majeur antérieur, maladie grave, nutrition parentérale totale). Un rôle de déclencheur/cofacteur de la précipitation biliaire liée à la ceftriaxone/tazobactam ne peut être exclu. Comme avec d'autres céphalosporines, un choc anaphylactique/une issue fatale ne peut être exclu(e), même si les antécédents du patient sont complets et même si le patient n'est pas connu pour être allergique ou avoir déjà été exposé.

La prescription d'une injection de ceftriaxone/tazobactam en l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement suspectée ou d'une indication prophylactique n'est pas susceptible d'apporter un bénéfice au patient et augmente le risque de développement de bactéries résistantes aux médicaments.

Le ceftriaxone/tazobactam peut précipiter dans la vésicule biliaire et être détecté sous forme d'ombres à l'échographie. Ce phénomène peut se produire chez des patients de tout âge, mais il est plus probable chez les nourrissons et les jeunes enfants qui reçoivent généralement une dose plus importante de ceftriaxone/tazobactam par rapport à leur poids corporel. Chez les enfants, les doses supérieures à 80 mg/kg de poids corporel doivent être évitées en raison du risque accru de précipités biliaires. Il n'y a pas de preuve évidente de l'apparition de calculs biliaires ou de cholécystite aiguë chez les enfants ou les nourrissons traités par ceftriaxone/tazobactam. Comme l'affection semble être transitoire et réversible à l'arrêt du traitement, les procédures thérapeutiques ne sont normalement pas indiquées.

Des études ont montré que la ceftriaxone, comme certaines autres céphalosporines, peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique. Au cours d'un traitement prolongé, une numération globulaire complète doit être effectuée à intervalles réguliers.

Les céphalosporines, en tant que classe, ont tendance à être absorbées à la surface des membranes des globules rouges et réagissent avec les anticorps dirigés contre le médicament pour produire un test de Coombs positif et, occasionnellement, une anémie hémolytique assez légère. À cet égard, il peut y avoir une certaine réactivité croisée avec les pénicillines.

Altération des tests de laboratoire

Test de Coombs direct positif, test de glucose urinaire faussement positif et LDH élevée.

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

Chez les patients traités par ceftriaxone/tazobactam, le test de Coombs peut rarement devenir faussement positif. Le ceftriaxone/tazobactam, comme d'autres antibiotiques, peut entraîner des tests faussement positifs pour la galactosémie. De même, les méthodes non enzymatiques de détermination du glucose dans l'urine peuvent donner des résultats faussement positifs. C'est pourquoi la détermination du glucose dans l'urine pendant le traitement par ceftriaxone/tazobactam doit être effectuée par voie enzymatique.

Plusieurs céphalosporines ont été impliquées dans le déclenchement de crises d'épilepsie, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale lorsque la posologie n'a pas été réduite. En cas de convulsions associées à un traitement médicamenteux, celui-ci doit être interrompu. Un traitement anticonvulsivant peut être administré si cela est cliniquement indiqué.

La ceftriaxone peut nuire à l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux. Par conséquent, il est conseillé d'utiliser des mesures contraceptives supplémentaires (non hormonales) pendant le traitement et dans le mois qui suit.

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

Autres antibiotiques

Aucune interférence avec l'action ou augmentation de la néphrotoxicité des aminosides n'a été observée lors de l'administration simultanée de ceftriaxone/tazobactam.

Dans une étude in vitro, des effets antagonistes ont été observés avec l'association de chloramphénicol et de ceftriaxone. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue, mais la prudence est de mise en cas d'administration simultanée de ceftriaxone et de chloramphénicol.

Diurétiques

Aucune altération de la fonction rénale n'a été observée à ce jour après l'administration concomitante de fortes doses de ceftriaxone/tazobactam et de diurétiques puissants (par exemple, le furosémide).

Disulfirame/ Probénécide

Aucun effet similaire à celui du disulfirame n'a été démontré après l'ingestion d'alcool consécutive à l'administration de ceftriaxone/tazobactam. La ceftriaxone ne contient pas de groupement N-méthylthiotetrazole associé à une éventuelle intolérance à l'éthanol et aux problèmes hémorragiques de certaines autres céphalosporines. L'élimination du ceftriaxone/tazobactam n'est pas modifiée par le probénécide.

Contraceptifs

La ceftriaxone peut affecter l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux. Par conséquent, il est conseillé d'utiliser des mesures contraceptives supplémentaires (non hormonales) pendant le traitement et dans le mois qui suit.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour la ceftriaxone, les données cliniques disponibles sur les grossesses exposées sont limitées. La ceftriaxone traverse la barrière placentaire. Il n'existe cependant pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction chez l'animal n'étant pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

De faibles concentrations de ceftriaxone/tazobactam sont excrétées dans le lait maternel. Il convient donc d'être prudent en cas d'administration de ceftriaxone/tazobactam à une femme qui allaite.

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

Au cours du traitement par Ceftriaxone/Tazobactam, des effets indésirables peuvent survenir (par exemple des vertiges), qui peuvent influencer l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Les patients doivent être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

La ceftriaxone/tazobactam est généralement bien tolérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour la ceftriaxone sont la diarrhée, les nausées et les vomissements. Les autres effets indésirables rapportés comprennent des réactions d'hypersensibilité telles que des réactions allergiques cutanées et des réactions anaphylactiques, des infections secondaires par des levures, des champignons ou des organismes résistants, ainsi que des modifications de la numération des cellules sanguines.

Dans de rares cas, des réactions indésirables graves, et dans certains cas fatales, ont été rapportées chez des nouveau-nés prématurés et à terme (âgés de moins de 28 jours) qui avaient été traités avec de la ceftriaxone par voie intraveineuse et du calcium. Des précipitations de sel de ceftriaxone et de calcium ont été observées dans les poumons et les reins après l'autopsie. Le risque élevé de précipitations chez les nouveau-nés est dû à leur faible volume sanguin et à la demi-vie plus longue de la ceftriaxone par rapport aux adultes.

Troubles généraux et affections au site d'administration

La douleur, les indurations et la sensibilité ont été de 1 % dans l'ensemble.

Rare ($\geq 0,01 < 0,1$ %) : Phlébite et douleur au point d'injection après administration par voie intraveineuse. Ceci peut être minimisé par une injection lente pendant au moins 2 à 4 minutes. Rigidité, pyrexie.

Une injection I.M. sans solution de lidocaïne est douloureuse.

Hypersensibilité

Éruption cutanée (1,7 %). Le prurit, la fièvre ou les frissons ont été moins fréquemment rapportés (<1%).

Infections et infestations

Rares ($\geq 0,01 < 0,1$ %) : Mycose de l'appareil génital.

Des surinfections de divers sites par des levures, des champignons ou d'autres organismes résistants sont possibles.

Troubles du système sanguin et lymphatique

Eosinophilie (6 %), thrombocytose (5,1 %) et leucopénie (2,1 %).

Des cas d'anémie, d'anémie hémolytique, de neutropénie, de lymphopénie, de thrombocytopénie et d'allongement du temps de prothrombine ont été moins fréquemment rapportés (< 1 %).

Rares ($\geq 0,01 - < 0,1$ %) : Agranulocytose (<500/m³).

Très rare (<0,01%), y compris des cas isolés : Test de Coombs positif, troubles de la coagulation, le plus souvent après 10 jours de traitement et après des doses totales de 20 g de ceftriaxone et plus.

Version 1.0	JANUARY - 2024	Page 57 of 782
--------------------	-----------------------	-----------------------

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

Troubles du système immunitaire

Rare ($\geq 0,01$ < 0,1%) : Réactions anaphylactiques (par exemple bronchospasme) et anaphylactoïdes.

Troubles du système nerveux

Peu fréquent (<1%) : Céphalées, vertiges.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents (≥ 1 < 10%) : Selles molles ou diarrhée, nausées, vomissements.

Peu fréquent (<1%) : Dysgueusie.

Rare ($\geq 0,01$ - < 0,1%) : Stomatite, glossite. Ces effets secondaires sont généralement légers et disparaissent souvent pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement.

Très rares (<0,01%), y compris des cas isolés : Colite pseudomembraneuse (principalement causée par *Clostridium difficile*), pancréatite (éventuellement causée par l'obstruction des voies biliaires). Par conséquent, la possibilité de cette maladie doit être envisagée chez les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'un agent antibactérien.

Troubles hépato-biliaires

Élévations de la SGOT (3,1 %) ou de la SGPT (3,3 %). Des élévations de la phosphatase alcaline et de la bilirubine ont été moins fréquemment rapportées (<1%).

Une précipitation du sel de calcium de ceftriaxone dans la vésicule biliaire a été observée, principalement chez des patients traités à des doses supérieures à la dose standard recommandée. Chez les enfants, des études prospectives ont montré une incidence variable de la précipitation lors de l'application par voie intraveineuse, dans certaines études jusqu'à plus de 30 %. L'incidence semble être plus faible avec une perfusion lente (20-30 minutes). Cet effet est généralement asymptomatique, mais dans de rares cas, les précipitations ont été accompagnées de symptômes cliniques tels que douleurs, nausées et vomissements. Un traitement symptomatique est recommandé dans ces cas. La précipitation est généralement réversible à l'arrêt de la ceftriaxone.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents (≥ 1 < 10%) : Dermate allergique.

Peu fréquent ($\geq 0,1$ < 1%) : Réactions cutanées allergiques telles que éruption maculopapulaire ou exanthème, urticaire, dermatite, prurit, œdème.

Très rares (< 0,01 %), y compris des cas isolés : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell/nécrolyse épidermique toxique.

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquents (< 1 %) : Augmentation de la créatinine sérique et présence de castes dans l'urine. Une moniliase ou une vaginite a été rapportée occasionnellement.

Rare ($\geq 0,01$ < 0,1%) : Oligurie, glycosurie, hématurie.

Très rare (<0,01%), y compris des cas isolés : Précipitation rénale, principalement chez les enfants âgés de plus de 3 ans qui avaient été traités soit avec des doses quotidiennes élevées (80 mg/kg/jour et plus), soit avec des doses totales dépassant 10 g et avec d'autres facteurs de risque tels que la déshydratation ou l'immobilisation.

La précipitation rénale est réversible à l'arrêt de la ceftriaxone. Des cas d'anurie et d'insuffisance rénale ont été rapportés en association.

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

Divers

Des cas de diaphorèse et de bouffées vasomotrices ont été signalés occasionnellement (< 1 %).

D'autres effets indésirables rarement observés (< 0,1 %) sont les suivants : douleurs abdominales, pneumonie allergique, anaphylaxie, basophilie, lithiase biliaire, colite, dyspepsie, épistaxie, flatulence, boue de la vésicule biliaire, ictère, leucocytose, lymphocytose, monocytose, néphrolithiase, palpitations, diminution du temps de prothrombine, crises d'épilepsie, vertiges et maladie sérique.

Expérience post-commercialisation

Outre les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés en pratique clinique chez des patients traités par ceftriaxone/tazobactam. Les données sont généralement insuffisantes pour permettre une estimation de l'incidence ou pour établir un lien de causalité.

Affections gastro-intestinales : Stomatite et glossite.

Génito-urinaire : Oligurie.

Dermatologique : Exanthème, dermatite allergique, urticaire, œdème. Comme avec de nombreux médicaments, des cas isolés d'effets indésirables cutanés graves (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell/nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés.

Effets indésirables de la classe des céphalosporines

Outre les effets indésirables énumérés ci-dessus, qui ont été observés chez des patients traités par la ceftriaxone, les effets indésirables et les modifications des résultats des tests de laboratoire suivants ont été rapportés pour les antibiotiques de la classe des céphalosporines :

Effets indésirables

Réactions allergiques, fièvre médicamenteuse, réaction de type maladie sérique, dysfonctionnement rénal, néphropathie toxique, hyperactivité réversible, hypertension, dysfonctionnement hépatique, y compris cholestase, anémie aplasique, hémorragie et surinfection.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, des nausées, des vomissements et des diarrhées peuvent survenir. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne réduisent pas la concentration du médicament. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement du surdosage doit être symptomatique.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Pharmacodynamie

La ceftriaxone est un dérivé de céphalosporine de troisième génération de type 2-aminothiazolyl méthoxylmino. La ceftriaxone, un antimicrobien bactéricide, inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne des cellules en division active en se liant à une ou plusieurs protéines de liaison à la pénicilline (PBP). Ces protéines sont associées à la membrane cellulaire bactérienne et servent probablement à la synthèse. Il en résulte la formation d'une paroi cellulaire défectueuse et osmotiquement instable. Les espèces bactériennes possèdent un ensemble unique de PBP. Le profil d'affinité de la ceftriaxone pour les PBP de différentes espèces bactériennes affecte le spectre d'activité antimicrobien du médicament. On pense également que les céphalosporines, ainsi que les pénicillines, peuvent accroître la dégradation de la paroi cellulaire des bactéries en diminuant la disponibilité d'un

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

inhibiteur de la mureine hydrolase, une enzyme impliquée dans la division cellulaire. En l'absence d'inhibition, cette enzyme peut détruire l'intégrité de la paroi cellulaire.

La ceftriaxone est active en présence de certaines bêta-lactamases, tant les pénicillinases que les céphalosporinases, des bactéries Gram-négatives et Gram-positives.

Le tazobactam est un pénicillinate-sulfone, structurellement apparenté au sulbactam. En tant qu'inhibiteur de la bêta-lactamase, il est synergique avec de nombreux médicaments sensibles à la bêta-lactamase, tels que les pénicillines et les céphalosporines.

Le tazobactam inhibe toutes les bêta-lactamases inhibées par l'acide clavulanique, mais il a également une certaine activité contre les enzymes induites (ou déréprimées) à médiation chromosomique de *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* et *Pseudomonas aeruginosa*. Le tazobactam semble également être un inducteur enzymatique plus faible que les autres inhibiteurs de la bêta-lactamase.

Association de ceftriaxone et de tazobactam

L'association de tazobactam et de ceftriaxone est active contre tous les organismes sensibles à la ceftriaxone. En outre, elle présente une activité synergique (réduction des concentrations minimales inhibitrices de l'association par rapport à celles de chaque composant) sur une variété d'organismes.

Association de ceftriaxone et de tazobactam

L'association de tazobactam et de ceftriaxone est active contre tous les organismes sensibles à la ceftriaxone. En outre, elle présente une activité synergique (réduction des concentrations minimales inhibitrices de l'association par rapport à celles de chaque composant) sur une variété d'organismes.

Bactéries à Gram négatif

Acinetobacter calcoaceticus

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Pseudomonas aeruginosa

Bactéries Gram-positives

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans group streptococci

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

Anaérobies

Bacteroides fragilis

Clostridium species

Peptostreptococcus species

Les données in vitro sont disponibles, mais leur signification clinique est inconnue. Au moins 90 % des micro-organismes suivants présentent des CMI in vitro inférieures ou égales au seuil de sensibilité à la ceftriaxone. Toutefois, l'efficacité de la ceftriaxone dans le traitement des infections cliniques dues à ces micro-organismes n'a pas été établie par des essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

Bactéries à Gram négatif

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Espèces *Providencia* (y compris *Providencia rettgeri*)

Espèces de *Salmonella* (y compris *Salmonella typhi*)

Espèces de *Shigella*

Bactéries Gram-positives

Streptococcus agalactiae

Bactéries anaérobies

Prevotella (Bacteroides) bivia

Porphyromonas (Bacteroides) melaninogenicus

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes

Les concentrations plasmatiques moyennes de ceftriaxone après administration d'une dose unique sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Concentrations plasmatiques de ceftriaxone après l'administration d'une dose unique

Dose/itinéraire	½ heure	1 heure	2 heures	4 heures	6 heures	8 heures	12 heures	16 heures	24 heures
1 g I.V.*	151	111	88	67	53	43	28	18	9
1 g I.M.*	40	68	76	68	56	44	29	ND	ND

*Les doses intraveineuses ont été perfusées à un débit constant pendant 30 minutes.

ND = Non déterminé.

La ceftriaxone a été complètement absorbée après l'administration I.M., les concentrations plasmatiques maximales moyennes se produisant entre 2 et 3 heures après la dose. L'administration de plusieurs doses I.V. ou I.M. allant de 0,5 à 2 g à des intervalles de 12 à 24

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

heures a entraîné une accumulation de ceftriaxone de 15 à 36 % par rapport aux valeurs de la dose unique.

Les concentrations de ceftriaxone dans l'urine sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Concentrations urinaires de ceftriaxone après administration d'une dose unique

Dose/itinéraire	Concentrations urinaires moyennes (µg/mL)					
	0-2 heures	2-4 heures	4-8 heures	8-12 heures	12-24 heures	24-48 heures
1 g I.V.	995	855	293	147	132	32
1 g I.M.	504	628	418	237	ND	ND
2 g I.V.	2692	1976	757	274	198	40

ND = Non déterminé.

Au total, 33 à 67 % de la dose de ceftriaxone est excrétée dans l'urine sous forme inchangée, le reste étant excrété dans la bile et les fèces. Après une dose de 1 g par voie intraveineuse, les concentrations moyennes de ceftriaxone atteintes dans la bile de la vésicule biliaire sont de 581 mcg/ml, 788 mcg/ml dans le canal biliaire commun, 898 mcg/ml dans le canal biliaire cystique, 78,2 µg/g dans la paroi de la vésicule biliaire et 62,1 µg/ml dans le plasma concomitant.

Sur une plage de doses de 0,15 à 3 g chez des sujets adultes sains, les valeurs de la demi-vie d'élimination varient de 5,8 à 8,7 heures ; le volume apparent de distribution de 5,78 à 13,5 L ; la clairance plasmatique de 0,58 à 1,45 L/h ; et la clairance rénale de 0,32 à 0,73 L/h. La ceftriaxone se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques humaines, et la liaison passe d'une valeur de 95 % à des concentrations plasmatiques <25 µg/mL à une valeur de 85 % à 300 µg/mL. La ceftriaxone traverse la barrière hémato-placentaire.

Le tazobactam est métabolisé en un seul métabolite dépourvu d'activités pharmacologiques et antibactériennes. Le tazobactam est éliminé par les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le tazobactam et son métabolite sont éliminés principalement par excrétion rénale, 80 % de la dose administrée étant excrétés sous forme de médicament inchangé et le reste sous forme de métabolite unique. Le tazobactam est également sécrété dans la bile. Le tazobactam est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 30 %. La liaison du métabolite du tazobactam aux protéines est négligeable. Le tazobactam est largement distribué dans les tissus et les liquides organiques, y compris la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire, les poumons, les tissus reproducteurs féminins (utérus, ovaires et trompes de Fallope), le liquide interstitiel et la bile.

Comparée à celle des adultes en bonne santé, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que très peu modifiée chez les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de dysfonctionnement hépatique (tableau 3) ; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

posologie chez ces patients pour des doses de ceftriaxone allant jusqu'à 2 g par jour. La ceftriaxone n'est pas éliminée de façon significative du plasma par l'hémodialyse ; chez 6 des 26 patients dialysés, le taux d'élimination de la ceftriaxone est nettement réduit.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ceftriaxone chez l'homme

Groupe thématique	Demi-vie d'élimination (h)	Clairance plasmatique (L/h)	Volume de distribution (L)
Sujets sains	5.8-8.7	0.58-1.45	5.8-13.5
Sujets âgés (âge moyen, 70,5 ans)	8.9	0.83	10.7
Patients souffrant d'insuffisance rénale			
Patients hémodialysés (0 à 5 ml/min)*	14.7	0.65	13.7
Sévère (5-15 ml/min)	15.7	0.56	12.5
Modérée (16-30 ml/min)	11.4	0.72	11.8
Légère (31-60 ml/min)	12.4	0.70	13.3
Patients atteints d'une maladie du foie	8.8	1.1	13.6

*Clairance de la créatinine.

L'élimination de la ceftriaxone n'est pas modifiée lorsque la ceftriaxone est administrée en même temps que le probénécide.

Insuffisance rénale

La ceftriaxone est excrétée par voie biliaire et rénale. Par conséquent, les patients souffrant d'insuffisance rénale ne nécessitent normalement pas d'ajustement posologique lorsque les doses habituelles de ceftriaxone/tazobactam injectable sont administrées, mais les concentrations du médicament dans le sérum doivent être contrôlées périodiquement. En cas

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

de signes d'accumulation, la posologie doit être réduite en conséquence. Aucune donnée n'est disponible dans le cas de patients pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Il ne devrait pas être nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ; toutefois, chez les patients présentant à la fois un dysfonctionnement hépatique et une maladie rénale significative, la posologie de ceftriaxone/tazobactam injectable ne devrait pas dépasser 2 g par jour sans une surveillance étroite des concentrations sériques. Aucune donnée n'est disponible dans le cas de patients pédiatriques présentant un dysfonctionnement hépatique.

Utilisation en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de la ceftriaxone/tazobactam chez les nouveau-nés, les nourrissons et les patients pédiatriques ont été établies pour les doses décrites dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone, comme certaines autres céphalosporines, peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique. La ceftriaxone et le tazobactam ne doivent pas être administrés aux nouveau-nés hyperbilirubinémiques, en particulier aux prématurés.

Utilisation en gériatrie

La pharmacocinétique du ceftriaxone/tazobactam n'a été que très peu modifiée chez les patients gériatriques par rapport aux sujets adultes en bonne santé, et il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients gériatriques avec des doses de ceftriaxone/tazobactam allant jusqu'à 2 g par jour.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Sans objet

6.2 Incompatibilités

La vancomycine, l'amsacrine, les aminosides et le fluconazole sont physiquement incompatibles avec le ceftriaxone/tazobactam dans les mélanges. Lorsque l'un de ces médicaments doit être administré en même temps que le ceftriaxone/tazobactam par perfusion intraveineuse intermittente, il est recommandé de les administrer séquentiellement, en rinçant soigneusement les lignes intraveineuses (avec l'un des fluides compatibles) entre les administrations.

Ne pas utiliser de diluants contenant du calcium, tels que la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, pour reconstituer les flacons de ceftriaxone/tazobactam ou pour diluer davantage un flacon reconstitué en vue d'une administration par voie intraveineuse, car un précipité peut se former. Un précipité de ceftriaxone calcique peut également se produire lorsque la ceftriaxone/tazobactam est mélangée à des solutions contenant du calcium dans la même ligne d'administration intraveineuse.

La ceftriaxone/tazobactam ne doit pas être administrée simultanément avec des solutions I.V. contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium telles que la nutrition parentérale via un site Y. Cependant, chez les patients

	SANCE LABORATORIES PRIVATE LIMITED, VI/51B, P.B. NO. 2, KOZHUVANAL, KOTTAYAM, KERALA
	SANAXONE T - 1000 Ceftriaxone/Tazobactam Injection 8:1 (1000:125)

autres que les nouveau-nés, le ceftriaxone/tazobactam et les solutions contenant du calcium peuvent être administrés l'un après l'autre si les lignes de perfusion sont soigneusement rincées entre les perfusions avec un liquide compatible. Aucune interaction entre la ceftriaxone et les produits oraux contenant du calcium n'a été rapportée, ni aucune interaction entre la ceftriaxone I.M. et les produits contenant du calcium (I.V. ou oral).

La ceftriaxone/tazobactam ne doit pas être physiquement mélangée à des solutions contenant d'autres médicaments antimicrobiens ou à des solutions diluantes autres que celles énumérées ci-dessus, ni être incorporée à ces solutions, en raison d'une éventuelle incompatibilité.

REMARQUE : Les produits pharmaceutiques parentéraux doivent être inspectés visuellement pour vérifier qu'ils ne contiennent pas de particules avant d'être administrés.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de stockage

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après sa préparation.

CONSERVER HORS DE PORTÉE DES ENFANTS.

6.5 Nature and contents of container

10 ml USP Type III glass vials sealed with 20 mm Grey Butyl Rubber Stopper and 20 mm flip off seal (Taxim Blue). Such one vial is packed in Carton along with 10ml Sterile Water for Injection USP and pack insert.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Not Applicable

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

M/s Sance Laboratories Pvt. Ltd.

VI/51B, P.B. No. 2

Kozhuvanal, Pala, Kottayam 686573

Kerala, Inde

Téléphone : +91 4822 268877/2 +91 4822 268877/267799

Fax : +91 4822 269406

Courriel : info@sancepharma.com

Site web : www.sancepharma.com

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :

9. Date de la première autorisation/du renouvellement de l'autorisation :