

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 janvier 2018

ceftriaxone

ROCEPHINE 1 g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM, SC)

B/1 flacon de poudre de 1 g + 1 ampoule de solvant de 3,5 ml (CIP : 34009 326 752 5 8)

ROCEPHINE 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV, IM, SC)

B/1 flacon de poudre de 1 g + 1 ampoule de solvant de 10 ml (CIP : 34009 326 748 8 6)

ROCEPHINE 500 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM, SC)

B/1 flacon de poudre 500 mg + 1 ampoule de solvant 2 ml (CIP : 34009 326 750 2 9)

ROCEPHINE 500 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV,IM,SC)

B/1 flacon de poudre 500 mg + 1 ampoule de solvant de 5 ml (CIP : 34009 326 746 5 7)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	J01DD04 (céphalosporine de 3ème génération)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Rocéphine est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né à terme (à partir de la naissance) : <ul style="list-style-type: none"> • Méningite bactérienne • Pneumonie communautaire • Pneumonie nosocomiale • Otite moyenne aiguë • Infections intra-abdominales • Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse) • Infections des os et des articulations • Infections compliquées de la peau et des tissus mous • Gonorrhée

	<ul style="list-style-type: none">• Syphilis• Endocardite bactérienne• Rocéphine peut être utilisé :• Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.• Dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours.• En prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire.• Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.• Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.• Rocéphine doit être co-administré avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone (voir rubrique 4.4). <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 2 mars 1984 (procédure nationale) Rectificatif : 9 juin 2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 J Agents anti-infectieux systémiques J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DD Céphalosporine de 3ème génération J01DD04 céftriaxone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/07/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 17 octobre 2012, la Commission a considéré que le SMR de ROCEPHINE était important dans les indications de l'AMM.

Une harmonisation européenne des RCP a conduit aux nouvelles indications suivantes (cf. Annexe) :

- infections des os et des articulations,
- infections compliquées de la peau et des tissus mous,
- traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée,
- traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus (cf. RCP).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Rocéphine est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né à terme (à partir de la naissance) :

- Méningite bactérienne
- Pneumonie communautaire
- Pneumonie nosocomiale
- Otite moyenne aiguë
- Infections intra-abdominales
- Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
- Infections des os et des articulations
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Gonorrhée
- Syphilis
- Endocardite bactérienne

- Rocéphine peut être utilisé :
- Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.
- Dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours.
- En prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire.
- Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.
- Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Rocéphine doit être co-administré avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Pour les indications déjà inscrites, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données clinique d'efficacité et de tolérance.

Pour les nouvelles indications du RCP suite à une harmonisation européenne, le laboratoire a fourni les données d'une étude rétrospective relative à l'efficacité et la tolérance de la ceftriaxone dans les « Infections des os et des articulations ». Compte tenu des résultats s'appuyant sur une cohorte rétrospective, cette étude ne permet pas d'apprécier l'efficacité de la ceftriaxone dans cette indication.

Pour ces indications, le manque de données disponibles est confirmé par l'EMA.

Traitement des patients présentant une bactériémie :

L'EMA estime que le nombre de patients traités pour une bactériémie par ceftriaxone est suffisant pour autoriser l'utilisation de la ceftriaxone dans cette indication. L'indication du traitement de la septicémie faisait déjà partie du libellé de l'AMM en France.

Traitement des infections des os et articulations :

L'EMA reconnaît la limite des données des études cliniques disponibles (petites études comparatives entre ceftriaxone, oxacilline, et ampicilline + gentamicine). Une revue de la littérature¹ en 2005 a identifié 93 études concernant cette indication, parmi lesquelles 17 étaient comparatives et seulement 10 randomisées.

Au vu de l'approbation de cette indication par la majorité des états membres de l'Union Européenne, le CHMP approuve l'harmonisation de cette indication.

¹ L. Lazzarini, E. Conti, L. Ditri, G. Turi & F. De Ialla (2004) Clostridial Orthopedic Infections: Case Reports and Review of the Literature, J Chemotherapy.2004.16;1:94-97

Traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous :

Une étude² non comparative a inclus 94 patients âgés de 1 mois à 18 ans traités par ceftriaxone pour une infection compliquée de la peau ou des tissus mous. Ils ont reçu des posologies de 50 à 80 mg/kg/jour. Le taux de guérison a été supérieur à 90%. L'activité anti-microbienne pour le traitement des infections non compliquées de la peau et des tissus mous n'a pas été considérée comme appropriée. L'EMA a estimé que les données étaient néanmoins suffisantes pour harmoniser l'AMM concernant l'indication du traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Traitement des neutropénies fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée :

L'EMA a révisé l'indication de l'AMM lors de l'harmonisation. Les données cliniques insuffisantes pour octroyer une AMM pour le « traitement des infections chez les patients immunodéprimés », l'EMA a revu le libellé pour accorder une harmonisation de l'AMM dans le traitement des neutropénies fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2011 au 30 avril 2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées suite à l'harmonisation européenne. Elles concernent notamment les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » (Cf. annexe).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2017), ROCEPHINE a fait l'objet d'environ 250 000 prescriptions. ROCEPHINE est majoritairement prescrit dans les pneumopathies (environ 20% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte³.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 octobre 2012, la place de ROCEPHINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée dans les indications initiales.

La ceftriaxone est le plus souvent utilisée dans le traitement des infections graves localisées ou généralisées à bacille Gram négatif, des infections à pneumocoques de sensibilité diminuée, voire résistante à la pénicilline G ou au traitement d'une fièvre du patient neutropénique, le plus souvent en association à des antibiotiques actifs sur le *Pseudomonas* (ciprofloxacine ou aminoside).

L'harmonisation européenne de l'AMM est en concordance avec la pratique clinique.

² Frenkel L.D. et al., Once-daily administration of ceftriaxone for the treatment of selected serious bacterial infections in children. *Pediatrics*.1988;82(3):486-491.

³ Pilly E., *Maladies infectieuses et tropicales* 2016. Ed Vivactis

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections concernées par ces spécialités se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif selon l'indication thérapeutique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première ou seconde intention selon l'indication thérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROCEPHINE reste important dans les anciennes indications de l'AMM et est important dans les nouvelles indications, à savoir :

- infections des os et des articulations,
- infections compliquées de la peau et des tissus mous,
- traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée,
- traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus (cf. RCP).

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013	Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ROCEPHINE 1 g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM, SC) ou ROCEPHINE 500 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM, SC)</p> <p>[...]</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable (IM, SC).</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pratique hospitalière <ul style="list-style-type: none"> o Infections sévères dues aux germes sensibles à la ceftriaxone, en particulier les septicémies, les endocardites et les méningites à l'exclusion de celles à <i>Listeria monocytogenes</i>. o Maladie de Lyme disséminée lors de: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> la phase précoce avec méningite (stade secondaire); <input type="checkbox"/> la phase tardive avec manifestations systémiques neurologiques et articulaires (stade tertiaire). o Prophylaxie des infections post-opératoires pour les résections transurétrales de prostate. • En pratique de ville Les indications sont limitées: <ul style="list-style-type: none"> o à la poursuite de traitements débutés à l'hôpital; o aux infections respiratoires basses, dans les formes sévères, en particulier chez les sujets à risques (sujet âgé, alcoolique, 	<p>ROCEPHINE IM 1 g – 3,5 ml ROCEPHINE IM 500 mg – 2 ml</p> <p>1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ROCEPHINE 1 g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM) ou ROCEPHINE 500 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)</p> <p>[...]</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable (IM)</p> <p>4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Rocéphine est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né à terme (à partir de la naissance) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Méningite bactérienne Pneumonie communautaire Pneumonie nosocomiale Otite moyenne aiguë Infections intra-abdominales Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse) Infections des os et des articulations Infections compliquées de la peau et des tissus mous Gonorrhée Syphilis Endocardite bactérienne <p>Rocéphine peut être utilisé :</p>

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

immunodéprimé, tabagique et insuffisant respiratoire...), notamment:
 pour les pneumopathies bactériennes (pneumocoque, présumées à bacilles Gram négatif),

pour les poussées aiguës de bronchite chronique, généralement en deuxième intention;

o aux infections urinaires sévères et/ou à germes résistants:

pyélonéphrites aiguës,

infections urinaires basses associées à un syndrome septique,

poussées aiguës de prostatites chroniques.

Il est nécessaire que le diagnostic soit porté avec certitude et de s'assurer de l'absence de nécessité d'un traitement chirurgical.

o à certaines otites moyennes aiguës de l'enfant et du nourrisson, en cas d'échec ou d'impossibilité d'assurer un traitement adapté par voie orale, c'est-à-dire:

a) - en cas d'échec d'un traitement conventionnel probabiliste préalable de 72 heures, défini par la persistance, la réapparition ou l'aggravation de la symptomatologie ou encore l'apparition d'une otorrhée; cette situation nécessite une documentation bactériologique par paracentèse ou prélèvement de l'otorrhée ou

b) - exceptionnellement, chez le nourrisson de moins de 30 mois, le traitement de l'otite moyenne aiguë par la ceftriaxone est envisageable en première intention en alternative aux traitements oraux, en cas d'impossibilité d'assurer un traitement adapté par voie orale, tout particulièrement en cas d'otite moyenne aiguë suspectée d'être due au pneumocoque dans les régions à forte prévalence de résistance du pneumocoque à la pénicilline;

o à l'antibiothérapie d'urgence avant hospitalisation en cas de suspicion clinique de purpura fulminans, c'est-à-dire devant un état fébrile associé à un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique, et ce quel que soit l'état hémodynamique du patient.

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

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.

Dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours.

En prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire.

Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Rocéphine doit être co-administré avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

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

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

4.2. Posologie et mode d'administration Posologie

~~Attention : ne pas utiliser le solvant de cette présentation qui contient de la lidocaïne, lors d'une injection par voie intraveineuse. Pour une administration intra-veineuse, reconstituer impérativement avec de l'eau pour préparations injectables (dilution minimale de 1 g dans 10 ml).~~

Adultes

1 g par jour en une seule injection pouvant être porté à 2 g/jour en 1 seule injection, selon la sévérité de l'infection et le poids du patient.

Maladie de Lyme : 2 g par jour en une injection.

La durée du traitement est habituellement de 14 jours, pouvant être portée à 21 jours dans les formes sévères ou tardives.

~~Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie : l'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.~~

~~Injection intramusculaire d'1 g en dose unique à l'induction anesthésique.~~

~~Suspicion clinique de purpura fulminans : première dose à administrer par voie intramusculaire: 1 à 2 g.~~

Méningites :

70 - 100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes. (On ne dispose pas d'élément d'efficacité et de tolérance au-delà de 6 g/j).

Dans la méningite à pneumocoque dans les 36 - 48 heures:

• 70 - 100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes (on ne dispose pas d'élément d'efficacité et de tolérance au-delà de

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

4.2 Posologie et mode d'administration

L'ensemble de l'information relative aux posologies des spécialités Rocéphine par voie IV ou IM est mentionné dans cette rubrique. Il importe de toujours se référer à l'information pertinente en fonction de la dose et de la voie d'administration utilisés.

Posologie

La dose dépend de la sévérité, de la sensibilité bactérienne, du site et du type d'infection, ainsi que de l'âge et de la fonction hépatique et rénale du patient.

Les doses recommandées dans les tableaux qui suivent correspondent aux doses généralement recommandées dans les indications mentionnées ci-dessous. Dans les cas particulièrement sévères, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

Adultes et enfants de plus de 12 ans (≥ 50 kg)

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration**	Indications
1-2 g	Une fois par jour	Pneumonie communautaire
		Poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive
		Infections intra-abdominales
		Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
2 g	Une fois par jour	Pneumonie nosocomiale
		Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
		Infections des os et des articulations
2-4 g	Une fois par jour	Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
		Endocardite bactérienne
		Méningite bactérienne

*En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

**Une administration deux fois par jour (toutes les 12h) peut être envisagée lorsque des doses

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

6 g/j).

• ~~suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.~~

~~Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 36 - 48 heures selon la CMI de la souche isolée de pneumocoque.~~

Enfants et nourrissons

~~50 mg/kg/jour en une seule injection.~~

~~Ne pas dépasser la dose adulte.~~

~~Maladie de Lyme: 50 à 100 mg/kg/j en une injection.~~

~~La durée du traitement est habituellement de 14 jours, pouvant être portée à 21 jours dans les formes sévères ou tardives.~~

Otitites moyennes aiguës:

~~□ En cas d'échec thérapeutique: 50 mg/kg/jour pendant trois jours.~~

~~□ En alternative aux traitements oraux: 50 mg/kg en une injection unique.~~

~~○ Suspicion clinique de purpura fulminans: première dose à administrer par voie intramusculaire: 50 à 100 mg/kg sans dépasser 1 g.~~

Méningites:

~~70 - 100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes.~~

~~Toutefois, chez le tout jeune nourrisson âgé de 3 à 12 mois, un rythme d'une injection toutes les 12 heures est recommandé, en raison d'une demi-vie plasmatique plus brève.~~

~~Dans la méningite à pneumocoque dans les 36 - 48 heures:~~

~~• 70 - 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 (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité~~

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

supérieures à 2 g par jour sont administrées.

Indications pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (≥ 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

Il est possible d'administrer une seule dose de 1 à 2 g de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 1 à 2 g par jour pendant 3 jours par voie intramusculaire en cas de symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire

Dose pré-opératoire unique de 2 g.

Gonorrhée

Dose unique de 500 mg par voie intramusculaire.

Syphilis

Les doses généralement recommandées sont de 500 mg à 1 g une fois par jour, portées à 2 g une fois par jour en cas de neurosyphilis, pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [Stade II] et phase tardive [Stade III])

2 g une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Population pédiatrique

Nouveau-nés, nourrissons et enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg)

Pour les enfants pesant 50 kg ou plus, la dose habituellement recommandée chez l'adulte doit être utilisée.

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

diminuée à la pénicilline.

Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 36 - 48 heures selon la CMI de la souche isolée de pneumocoque.

Patients âgés

Il n'y a pas lieu de modifier les posologies recommandées pour l'adulte lorsqu'il s'agit de patients âgés.

Insuffisants rénaux (chez l'adulte)

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 5 ml/min), pratiquer une injection toutes les 48 heures, sans modifier la posologie.

Mode d'administration

Voie IM :

Après reconstitution avec de la lidocaïne, il est recommandé de ne pas injecter plus de 1 g du même côté.

Il est nécessaire de pratiquer l'injection IM dans la face antéro-latérale de la cuisse du nourrisson.

Voie S.C :

Après reconstitution avec de la lidocaïne, injecter en SC directe.

Chez l'enfant et le nourrisson:

Volume de solution de ceftriaxone à injecter en fonction du poids de l'enfant pour une dose de 50 mg/kg/jour:

Poids de l'enfant ou du nourrisson	Volume à injecter pour une dose de 50 mg/kg/jour
11 kg	1,9 ml
12 kg	2,1 ml
13 kg	2,3 ml
14 kg	2,5 ml

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration**	Indications
50-80 mg/kg	Une fois par jour	Infections intra-abdominales
		Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
		Pneumonie communautaire
		Pneumonie nosocomiale
50-100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Infections compliquées de la peau et des tissus mous
		Infections des os et des articulations
		Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
80-100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Méningite bactérienne
100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Endocardite bactérienne

*En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

**Une administration deux fois par jour (toutes les 12h) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

Indications pour les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 3 jours par voie intramusculaire dans les cas où l'enfant présente une symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire

Dose pré-opératoire unique de 50 à 80 mg/kg.

Syphilis

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

15 kg	2,6 ml
16 kg	2,8 ml
17 kg	3,0 ml
18 kg	3,2 ml
19 kg	3,3 ml
20 kg	3,5 ml
au delà de 20 kg	3,5 ml

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Les doses généralement recommandées sont de 75 à 100 mg/kg (max. 4 g) en une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [Stade II] et phase tardive [Stade III])
50 à 80 mg/kg une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Nouveau-nés de 0 à 14 jours

Rocéphine est contre-indiqué chez le nouveau-né prématuré jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique).

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration	Indications
20-50 mg/kg	Une fois par jour	Infections intra-abdominales
		Infections compliquées de la peau et des tissus mous
		Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
		Pneumonie communautaire
		Pneumonie nosocomiale
		Infections des os et des articulations
50 mg/kg	Une fois par jour	Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
		Méningite bactérienne
		Endocardite bactérienne

*En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées, sans dépasser la dose maximale journalière de 50 mg/kg.

Indications pour les nouveau-nés de 0 à 14 jours nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire.

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire

Dose pré-opératoire unique de 20 à 50 mg/kg.

Syphilis

La dose généralement recommandée est de 50 mg/kg une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de l'évolution de la pathologie. Comme pour tout traitement antibiotique, l'administration de ceftriaxone doit être poursuivie 48 à 72 heures après la disparition de la fièvre chez le patient ou après l'obtention de l'éradication bactérienne.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire de modifier les doses recommandées chez le patient âgé, à condition que les fonctions rénale et hépatique soient satisfaisantes.

Patients insuffisants hépatiques

Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, à condition que la fonction rénale ne soit pas altérée.

Aucune donnée issue d'études n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de ceftriaxone en cas d'insuffisance rénale, à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. En cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la dose de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g par jour.

Les patients sous dialyse ne nécessitent pas de dose supplémentaire suite à la dialyse. La ceftriaxone n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ni par hémodialyse. Une surveillance clinique étroite de la

4.3. Contre-indications

~~Ce médicament ne doit jamais être prescrit:~~

- ~~• en cas d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines,~~
- ~~• chez les prématurés jusqu'à l'âge corrigé de 41 SA (terme de naissance + semaines de vie),~~
- ~~• chez le nouveau-né à terme jusqu'à 28 jours de vie dans les cas suivants:~~
 - ~~o hyperbilirubinémie, du fait du risque de déplacement de la~~

tolérance et de l'efficacité est recommandée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sévères

Chez les patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique sévères, une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

Mode d'administration

Rocéphine peut être administré par injection intramusculaire profonde. Les injections intramusculaires doivent être injectées dans une masse musculaire importante et sans dépasser 1 g dans un même site.

L'administration intramusculaire doit être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient. Pour des doses supérieures à 2 g, la voie intraveineuse doit être utilisée.

Le solvant utilisé étant de la lidocaïne, la solution obtenue ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse (voir rubrique 4.3). Les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne doivent être prises en compte.

La ceftriaxone est contre-indiquée chez le nouveau-né (≤ 28 jours) ayant besoin (ou risquant d'avoir besoin) d'un traitement par des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium telle les poches de nutrition parentérale, en raison du risque de précipitation de ceftriaxone calcique (voir rubrique 4.3).

Pour la prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire, la ceftriaxone doit être administrée 30 à 90 minutes avant la chirurgie.

Pour prendre connaissance des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la ceftriaxone, à une autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Antécédent d'hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique) à une autre classe d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

bilirubine,
o apports calciques, du fait du risque de précipitation (voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.1).

~~Cette présentation contient de la lidocaïne; elle est contre-indiquée dans les cas suivants:~~

- ~~• allergie à la lidocaïne ou aux autres anesthésiques locaux de type amide,~~
- ~~• porphyries,~~
- ~~• bloc auriculoventriculaire non appareillé,~~
- ~~• choc cardiogénique.~~

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

~~La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable.~~

~~L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 pour cent des cas;~~

- ~~• l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicille-sensibles; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration.~~

~~L'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration afin de traiter l'accident anaphylactique possible.~~

~~Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces~~

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

La ceftriaxone est contre-indiquée dans les cas suivants :

Nouveau-nés prématurés jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique)*

Nouveau-nés à terme (jusqu'à 28 jours) :

- en cas d'hyperbilirubinémie, d'ictère, ou d'hypoalbuminémie ou d'acidose, en raison du risque de modification de la liaison de la bilirubine*
- s'ils ont besoin (ou risquent d'avoir besoin) d'un traitement par calcium administré par voie intraveineuse ou de perfusions de solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation d'un sel calcique de ceftriaxone (voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.2).

*Des études in vitro ont montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine, ce qui entraîne un risque possible d'encéphalopathie bilirubinique chez ces patients.

Les solutions de ceftriaxone contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

Lorsque le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, les contre-indications à la lidocaïne doivent être respectées avant d'envisager une administration par injection intramusculaire de ceftriaxone (voir rubrique 4.4). Consulter les informations fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne, avec une attention particulière aux contre-indications.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec tous les antibactériens de la famille des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées (voir rubrique 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, le traitement par la ceftriaxone doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être instaurées. Avant de commencer le traitement, il convient de déterminer si le patient a un antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère à la ceftriaxone, à d'autres céphalosporines ou à un autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Il convient d'être prudent en cas d'administration de la ceftriaxone à des patients présentant un antécédent de réaction d'hypersensibilité non sévère à d'autres bêta-lactamines.

Des réactions indésirables cutanées sévères (syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell/nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportées ; toutefois la fréquence de ces événements n'est pas connue (voir rubrique 4.8).

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.

- En cas de douleur de l'hypocondre droit et/ou de douleur abdominale, il est nécessaire de pratiquer une échographie à la recherche de boue biliaire ou de lithiase rénale. Le traitement doit être interrompu pour permettre la régression des signes.

- La ceftriaxone peut être à l'origine de lithiase rénale par précipitation de sels calciques de ceftriaxone. En cas d'injection intraveineuse, l'utilisation de ce produit chez des sujets ayant des antécédents de lithiase rénale ou présentant une hypercalciurie doit faire l'objet d'une appréciation de la balance bénéfice/risque.

- En cas de traitement prolongé, des contrôles réguliers de la formule sanguine s'imposent.

- En cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisances associées rénale et hépatique, la posologie devra être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2).

NOURRISSON/ENFANT/ADULTE

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'abord sont différentes.

Dans la mesure où on ne peut éliminer un risque d'incompatibilité physique ou chimique avec d'autres médicaments que le calcium, la ceftriaxone doit être administrée seule et ne peut être mélangée qu'aux solutions et substances expressément cités sous les rubriques 4.2 et 6.1.

- Interactions avec les examens paracliniques:

- o Une positivité du test de Coombs a été obtenue en cours de traitement par des céphalosporines.

- o Des résultats faussement positifs de la galactosémie peuvent être obtenus avec la ceftriaxone.

- o Les méthodes non enzymatiques de dosage du glucose dans l'urine peuvent aussi donner des résultats faussement positifs.

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Interaction avec les produits contenant du calcium

Des cas de réactions fatales, avec présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme âgés de moins d'un mois, ont été décrits. Au moins un de ces nouveau-nés avait reçu de la ceftriaxone et du calcium à des périodes d'administration différentes et par des voies intraveineuses séparées. Les données scientifiques disponibles ne mentionnent aucun cas de précipitation intravasculaire confirmée chez des patients autres que des nouveau-nés, traités par la ceftriaxone, et des solutions ou d'autres produits contenant du calcium. Des études in vitro ont démontré que le risque de précipitation de la ceftriaxone calcique est accru chez le nouveau-né comparativement aux autres groupes d'âge.

Quel que soit l'âge du patient, la ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, même par des tubulures de perfusion ou sur des sites de perfusion différents. Cependant, chez les patients âgés de plus de 28 jours, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées séquentiellement de manière consécutive, à condition d'utiliser des tubulures de perfusion sur des sites différents ou à condition que les tubulures de perfusion soient changées ou soigneusement rincées entre les perfusions à l'aide de solution saline physiologique, ce qui permettra ainsi d'éviter toute précipitation. Pour les patients nécessitant l'administration par perfusion continue d'une nutrition parentérale totale (NPT) contenant du calcium, les professionnels de santé pourraient envisager le recours à d'autres traitements antibactériens qui ne présentent pas le même risque de précipitation. Si l'utilisation de la ceftriaxone est considérée comme indispensable chez les patients ayant besoin d'une nutrition parentérale continue, les solutions de NPT et la ceftriaxone peuvent être administrées simultanément, toutefois via des tubulures de perfusion différentes placées sur des sites différents. Autrement, la perfusion de la solution pour NPT peut aussi être arrêtée pendant la durée de perfusion de la ceftriaxone et les tubulures de perfusion rincées entre chaque administration de solutions (voir rubriques 4.3, 4.8, 5.2 et 6.2).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité de Rocéphine chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants ont été établies pour les doses mentionnées aux rubriques Posologie et Mode d'administration (voir rubrique 4.2). Des études ont montré que la ceftriaxone, comme certaines autres céphalosporines, peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique.

Rocéphine est contre-indiqué chez les prématurés et chez les nouveau-nés à terme à risque de développer une encéphalopathie bilirubinique (voir rubrique 4.3).

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

~~C'est pourquoi, il est nécessaire d'utiliser des méthodes enzymatiques pour le dosage du glucose dans l'urine au cours du traitement par la ceftriaxone.~~

~~• Cette présentation contient dans son solvant de la lidocaïne: tout flacon reconstitué avec ce solvant ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse.~~

~~• La lidocaïne peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage.~~

~~• L'allaitement est déconseillé en cas de traitement prolongé (voir rubrique 4.6).~~

~~Ce médicament contient 83 mg de sodium par flacon de 1 g. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.~~

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Anémie hémolytique à médiation immunitaire

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, incluant Rocéphine (voir rubrique 4.8). Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés pendant le traitement par Rocéphine, chez des adultes et chez des enfants.

Si un patient développe une anémie sous ceftriaxone, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la ceftriaxone arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie.

Traitement à long terme

Pendant un traitement prolongé, il convient de réaliser une numération formule sanguine à intervalles réguliers.

Colite/Prolifération en excès de micro-organismes non sensibles

Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris la ceftriaxone avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant et après l'administration de ceftriaxone (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par la ceftriaxone et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Des surinfections par des micro-organismes non sensibles peuvent survenir, comme avec tout agent antibactérien.

Insuffisances hépatique et rénale sévères

En cas d'insuffisances hépatique et rénale sévères, il est conseillé de procéder à une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

Interférence sur les tests de sérologie

Une interférence sur les tests de Coombs peut survenir, Rocéphine pouvant entraîner des faux-positifs.

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Rocéphine peut aussi entraîner des faux-positifs pour les tests de galactosémie (voir rubrique 4.8). Les méthodes non-enzymatiques de dosage du glucose urinaire peuvent donner lieu à des faux-positifs. Le dosage du glucose urinaire doit être réalisé par une méthode enzymatique lors d'un traitement par Rocéphine (voir rubrique 4.8).

La présence de ceftriaxone peut faussement abaisser les valeurs de glycémie sanguine obtenues avec certains appareils de mesure de glycémie. Veuillez-vous référer aux instructions d'utilisation de chaque appareil. Des méthodes alternatives de mesure peuvent être utilisées si nécessaire.

Sodium

Chaque gramme de Rocéphine contient 3,6 mmol de sodium. Cette information doit être prise en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sel.

Spectre d'activité antibactérienne

Le spectre d'activité antibactérienne de la ceftriaxone est limité, et la ceftriaxone peut ne pas être adaptée à une monothérapie pour le traitement de certains types d'infection sauf en cas de documentation de l'agent pathogène (voir rubrique 4.2). En cas d'infections polymicrobiennes, lorsque les agents pathogènes suspectés peuvent être résistants à la ceftriaxone, la co-administration d'un antibiotique doit être envisagée.

Utilisation de la lidocaïne

La solution de lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

Si le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, l'utilisation des solutions de ceftriaxone contenant ce solvant doit être uniquement réservée à l'injection intramusculaire. Il conviendra avant utilisation de tenir compte des contre-indications à la lidocaïne, des mises en garde et autres informations importantes mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne (voir rubrique 4.3).

Lithiase biliaire

Si des ombres sont observées à l'échographie, la possibilité d'une présence de précipités de ceftriaxone calcique doit être envisagée. Des ombres, interprétées par erreur comme étant des calculs biliaires, ont été détectées lors d'échographie de la vésicule et ont été observées plus fréquemment à des doses de

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

~~Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.~~

~~Contrôle plus fréquent de l'INR. Si nécessaire, adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.~~

ceftriaxone allant de 1 g par jour ou plus. Il convient d'être particulièrement prudent dans la population pédiatrique. Ces précipités disparaissent après l'arrêt du traitement par la ceftriaxone. Rarement, les précipités de ceftriaxone calcique ont été associés à des symptômes. En cas de symptômes, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé et l'arrêt du traitement par la ceftriaxone doit être envisagé par le médecin, sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque (voir rubrique 4.8).

Stase biliaire

Des cas de pancréatite pouvant être due à une obstruction biliaire ont été rapportés chez des patients traités par Rocéphine (voir rubrique 4.8). La plupart des patients présentaient des facteurs de risque de stase biliaire et de boue biliaire, par exemple un traitement lourd antérieur, une pathologie sévère et une nutrition parentérale totale. On ne peut exclure l'existence d'un élément déclenchant ou d'un cofacteur de précipitation biliaire liée à Rocéphine.

Lithiase rénale

Des cas de lithiase rénale ont été rapportés et se sont avérés réversibles à l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.8). Dans certains cas symptomatiques, une échographie doit être réalisée. Chez les patients présentant un antécédent de lithiase rénale ou une hypercalciurie, l'utilisation doit être envisagée par le médecin sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque.

4.5 Interaction 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 Rocéphine, 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

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

~~De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.~~

4.6. Grossesse et allaitement

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

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 administrés par voie orale, ni entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et des produits contenant du calcium (administrés par voie intraveineuse ou orale).

Chez les patients traités par la ceftriaxone, les résultats du test de Coombs peuvent se révéler être des faux-positifs.

La ceftriaxone, 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 ceftriaxone.

Aucune atteinte de la fonction rénale n'a été observée après administration concomitante de doses élevées de ceftriaxone et de diurétiques puissants (par exemple furosémide).

L'administration simultanée de probénécide ne réduit pas l'élimination de la ceftriaxone.

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

Grossesse

~~L'utilisation de la ceftriaxone peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, les données cliniques, bien qu'en nombre limité, sont rassurantes et les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif de la ceftriaxone.~~

Allaitement

~~Le ceftriaxone s'accumule dans le lait maternel. L'allaitement est possible si le traitement est de courte durée (7 jours). Il est déconseillé en cas de traitement prolongé.~~

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

~~Sans objet.~~

4.8. Effets indésirables

~~D'exceptionnels accidents graves et parfois fatals, ont été signalés chez des prématurés ou nouveau-nés à terme ayant reçu de la ceftriaxone et un sel de calcium par voie intraveineuse. Pour certains, les voies d'abord et les temps d'administration étaient différents. Chez des prématurés décédés, des précipités de sels calciques de ceftriaxone ont été retrouvés au niveau du parenchyme pulmonaire et rénal. Le risque de précipitation~~

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

La ceftriaxone passe la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de la ceftriaxone 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 ceftriaxone pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, doit être envisagée uniquement si le bénéfice est supérieur au risque.

Allaitement

La ceftriaxone 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 ceftriaxone, 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 ceftriaxone, 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 ceftriaxone 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 ceftriaxone sont issues d'essais cliniques.

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

~~est majeur chez le prématuré en raison de la faible masse sanguine 80 ml/kg, (voir rubriques 4.3, 4.4 et 6.1).~~

• Manifestations cutanées:

~~Eruptions d'allure allergique, urticaire. Comme pour d'autres céphalosporines, quelques cas de réactions cutané-muqueuses sévères ont été rapportés (érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell).~~

• Manifestations générales d'hypersensibilité:

~~Fièvre, réactions anaphylactiques.~~

• Manifestations digestives:

~~Stomatites, diarrhées, nausées, vomissements, colites pseudomembraneuses (rare).~~

• Manifestations hépatobiliaires:

~~Des cas d'images échographiques de boue biliaire (précipitation de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire et les voies biliaires) ont été signalées. Rarement ont été décrites de vraies lithiases. Ces manifestations s'associent ou non à une symptomatologie clinique et doivent entraîner l'arrêt du traitement. La modification du bilan hépatique est plus rare~~

• Manifestations pancréatiques:

~~Exceptionnellement, des cas de pancréatites ont été rapportés; l'arrêt du traitement entraîne la régression des signes.~~

• Manifestations hématologiques:

~~Hémolyse aiguë (rare), hyperéosinophilie modérée, leuconéutropénie, thrombopénie, cas isolés d'agranulocytose; très rares cas de troubles de la coagulation.~~

• Manifestations rénales:

~~Des altérations de la fonction rénale ont été observées avec des~~

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

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 fréquent	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
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissement		Convulsion
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme	

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques; rares cas d'oligurie et d'augmentation de la créatinine sérique.

D'exceptionnels cas de précipitations rénales de sels calciques de ceftriaxone ont été rapportés, plus particulièrement chez le nourrisson et l'enfant, traités par de fortes doses journalières (par exemple 80 mg/kg/j), et pouvant présenter d'autres facteurs de risques (par exemple restriction hydrique, alitement, ...). Cet effet peut être symptomatique ou asymptomatique, peut entraîner une insuffisance rénale et nécessite l'arrêt du traitement.

• **Manifestations du système nerveux central:**

Très rares cas de céphalées et de vertiges. L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives).

• **Manifestations locales:**

Les injections intramusculaires sans lidocaïne sont douloureuses; quelques cas de veinites ont été observés après injection intraveineuse. Les injections sous-cutanées peuvent être douloureuses et parfois provoquer des nécroses cutanées.

Précipitation de sels calciques de ceftriaxone

...

Des cas de précipitation rénale ont été rapportés, principalement chez des enfants de plus de 3 ans, ayant été traités à des doses quotidiennes élevées (par exemple ≥ 80 mg/kg/jour) ou à des doses totales dépassant 10 g et présentant d'autres facteurs de risque (par exemple restrictions hydriques ou alitement). Le risque de formation de précipités augmente chez les patients immobilisés ou déshydratés. Cet événement peut être symptomatique ou asymptomatique, peut provoquer une insuffisance rénale et une

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

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
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
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	

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

anurie et est 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.ansm.sante.fr.

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

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

Descriptions 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 fatales, 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 de 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 aigue post-rénale, mais il est habituellement réversible lors de l'arrêt de la

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

4.9. Surdosage

~~La ceftriaxone est faiblement dialysable. Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique.~~

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

~~ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de 3ème génération, Code ATC: J01DA13.~~

~~(J: Anti-infectieux)~~

~~La ceftriaxone est une céphalosporine semi-synthétique à très large spectre d'action et résistante aux bêta lactamases.~~

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

~~Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :~~

~~S \square 4 mg/l et R \rightarrow 32 mg/l~~

~~CMI pneumocoque : S \square 0,5 mg/l et R \rightarrow 2 mg/l (voie parentérale)~~

~~La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne~~

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 réactions indésirables suspectées

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.ansm.sante.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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactérien à usage systémique, céphalosporines de troisième génération, code ATC : J01DD04.

Mécanisme d'action

La ceftriaxone inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne après fixation aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP), ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse (du peptidoglycane) de la paroi cellulaire, et conduit à la lyse et la mort de la cellule bactérienne.

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15 - 35 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	20 - 30 %
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Enterobacter</i>	20 - 40 %
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 - 20 %
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Neisseria</i> y compris <i>Neisseria meningitidis</i>	
et <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus multocida</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia</i>	
<i>Salmonella</i>	
<i>Serratia</i>	20 - 30 %

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Résistance

La résistance bactérienne à la ceftriaxone peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- hydrolyse par les bêta-lactamases, incluant les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases et les enzymes Amp C, qui peuvent être induites ou dé-réprimées de manière stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif ;
- diminution de l'affinité de la protéine de liaison de la pénicilline pour la ceftriaxone ;
- imperméabilité de la membrane externe des organismes à Gram négatif ;
- pompes à efflux bactériennes.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Agent pathogène	Test de dilution (CMI, mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Groupes A, B, C et G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Streptocoques du groupe <i>Viridans</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
Concentrations critiques non liées à l'espèce	≤ 1 ^d	> 2

a. Sensibilité déduite de la sensibilité à la céfoxitine.

b. Sensibilité déduite de la sensibilité à la pénicilline.

c. Les isolats présentant une CMI de ceftriaxone supérieure à la concentration critique sont rares et, s'ils sont détectés, doivent être re-testés ; s'ils sont confirmés, ils doivent être envoyés à un

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

<i>Shigella</i> <i>Yersinia</i>	
------------------------------------	--

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
Anaérobies	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Fusobacterium</i>	15 - 20 %
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Prevotella</i>	15 - 20 %

ESPÈCES RÉSISTANTES**Aérobies à Gram positif**

Entérocoques

*Listeria**Staphylococcus méti-R****Aérobies à Gram négatif***Acinetobacter baumannii**Burkholderia cepacia**Pseudomonas aeruginosa**Stenotrophomonas maltophilia***Anaérobies***Bacteroides fragilis**Clostridium difficile*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

laboratoire de référence.

d. Les valeurs critiques sont applicables pour une dose quotidienne intraveineuse de 1 g x 1 et pour une dose élevée d'au moins 2 g x 1.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt de la ceftriaxone dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensiblesAérobies à Gram positif*Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline) £

Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méticilline) £

Streptococcus pyogenes (groupe A)*Streptococcus agalactiae* (groupe B)*Streptococcus pneumoniae*

Streptocoques du groupe Viridans

Aérobies à Gram négatif*Borrelia burgdorferi**Haemophilus influenzae**Haemophilus parainfluenzae**Moraxella catarrhalis**Neisseria gonorrhoeae**Neisseria meningitidis**Proteus mirabilis**Providencia* spp*Treponema pallidum*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise \geq 10%)Aérobies à Gram positif

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Aérobies à Gram négatif

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaérobies

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Espèces naturellement résistantesAérobies à Gram positif

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aérobies à Gram négatif

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

POPULATION	POSOLOGIE	Voie	C _{30 min}	C _{4H}	C _{2-4 h}	C _{24H}
N.Nés	50 mg / kg	IV	140	-	-	30
Nourrissons	50 mg / kg	IV	185	-	-	9
	75 mg / kg	IV	240	-	-	8
Enfants	50 mg / kg	IV	-	180	-	9
Adultes	2 g	IV	250 ^{a,b}	200 ^{a,b}	-	15 ^a /30 ^b
	1 g	IV	150 ^{a,b}	100 ^{a,b}	-	12 ^{ab}
	1 g	IM	-	-	80 ^a	12 ^a
	1 g	SC	-	-	100 ^{a,b}	35 ^{a,b}

a: adulte jeune

b: sujet âgé

Bioéquivalence

Les voies IV, IM et SC sont bioéquivalentes (aires sous la courbe similaires). La ceftriaxone administrée par voie IM ou SC a donc une biodisponibilité absolue voisine de 100 %.

Volume de distribution

Le volume de distribution de la ceftriaxone est compris entre 7 et 12

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaérobies

Clostridium difficile

Autres :

Chlamydia spp.
Chlamydochloa spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

£ Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont aussi résistants à la ceftriaxone.

+ Taux de résistance > 50 % dans au moins une région

% Les souches productrices de BLSE sont toujours résistantes

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ceftriaxone sont environ la moitié de celles observées après administration intraveineuse d'une dose équivalente. La concentration plasmatique maximale après une seule dose intramusculaire de 1 g est d'environ 81 mg/l ; elle est atteinte 2 à 3 heures après administration.

L'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps après administration intramusculaire est équivalente à celle obtenue après administration intraveineuse d'une dose équivalente.

Distribution

Le volume de distribution de la ceftriaxone est de 7 à 12 l. Des concentrations nettement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices de la plupart des agents pathogènes pertinents sont détectables dans les tissus, incluant le poumon, le cœur, les voies biliaires, le foie, les amygdales,

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

litres.

Demi-vie d'élimination

Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination est d'environ 8 heures; chez les nouveau-nés de moins de 8 jours, la demi-vie d'élimination moyenne (16,2 heures) est généralement deux fois supérieure à celle trouvée chez le jeune adulte; chez le nourrisson, elle est raccourcie (de l'ordre de 4 à 6 heures).

Liaison aux protéines plasmatiques

La liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques (albumine) varie de 80 à 95 % dans la gamme des concentrations thérapeutiques mais elle est réversible et saturable.

Diffusion humorale et tissulaire

Concentration dans le LCR (mg/l)

	$C_{moyenne}$ 1-2h	$C_{moyenne}$ 4-6h	12h	24h
50 mg/kg	3-4	4,5-7	-	2,5
75-80 mg/kg	-	6-7	3	-
100 mg/kg	19	18	8	-

• Le pic se situe entre 4 - 6 h

	POSOLOGIE	1h	2-4h	6-12h	24h
Parenchyme Pulmonaire (µg/g)	1 g IV 1 g IM	30 -	20 12	- -	2 2
Sécrétions Bronchiques (mg/l)	1 g IM	-	2,5	-	0,4

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

l'oreille moyenne, les muqueuses nasales et l'os, ainsi que dans les liquides céphalo-rachidien, pleural, prostatique et synovial.

On observe une augmentation de 8 à 15 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne en cas d'administration répétée ; l'état d'équilibre est atteint dans la plupart des cas en 48 à 72 heures, selon la voie d'administration.

Pénétration dans des tissus particuliers

La ceftriaxone pénètre dans les méninges. La pénétration est plus importante lorsque les méninges sont inflammées. D'après les données publiées, les concentrations maximales moyennes de ceftriaxone dans le LCR des patients atteints d'une méningite bactérienne peuvent atteindre 25 % des taux plasmatiques, contre 2 % chez les patients ne présentant pas d'inflammation des méninges. Les concentrations maximales de ceftriaxone dans le LCR sont atteintes environ 4 à 6 heures après injection intraveineuse. La ceftriaxone traverse la barrière placentaire et elle est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations (voir rubriques 4.6).

Fixation protéique

La liaison de la ceftriaxone à l'albumine est réversible. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 % pour des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l. La fixation est saturable et la fraction liée diminue lorsque la concentration augmente (jusqu'à 85 % à une concentration plasmatique de 300 mg/l).

Métabolisme

La ceftriaxone n'est pas métabolisée systématiquement, mais elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale.

Élimination

La clairance plasmatique de la ceftriaxone totale (fraction liée et non liée) est de 10 à 22 ml/min. Sa clairance rénale est de 5 à 12 ml/min. 50 à 60 % de la ceftriaxone est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, principalement par filtration glomérulaire, et 40 à 50 % est excrétée sous forme inchangée dans la bile. La demi-vie d'élimination de la ceftriaxone totale chez l'adulte est d'environ 8 heures.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que faiblement altérée : la demi-vie est légèrement augmentée (égale à moins du double), même chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

Liquide pleural (mg/l)	1 g IV	-	15	-	5-10
Liquide d'oreille (mg/l)	50 mg/kg IM	5 (1,5h)	-	-	35
Tissu cardiaque (µg/g)	1 g IV 2 g IV	- 40-75	6-9	-	-
Os Spongieux Cortical (µg/g)	2 g IV 2 g IV	- -	19 8	10 3	6 2
Prostate (µg/g)	2 g IV	-	36	-	7
Tissu gynéco (µg/g)	1 g IV/IM	40	25	-	3
Ascite infectée (mg/l)	2 g IV	40	-	> 40	24

Biotransformation

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

Excrétion

L'élimination de la ceftriaxone se fait par voie urinaire et biliaire.

La clairance plasmatique totale est comprise entre 10 et 22 ml/min.

La clairance rénale est comprise entre 5 et 12 ml/min.

40 à 60 % de la ceftriaxone sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine alors que 10 à 20 % sont éliminés dans la bile.

L'excrétion urinaire s'effectue à raison de 80 % par filtration glomérulaire et de 20 % par sécrétion tubulaire.

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Cette augmentation relativement modeste de la demi-vie dans l'insuffisance rénale s'explique par une augmentation compensatoire de la clairance non rénale résultant d'une diminution de la fixation protéique et correspondant à une augmentation de la clairance non rénale de la ceftriaxone totale.

Chez les patients insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination de la ceftriaxone n'est pas allongée, en raison d'une augmentation compensatrice de la clairance rénale. Ceci s'explique aussi par une augmentation de la fraction plasmatique libre de la ceftriaxone, qui contribue à l'augmentation paradoxale observée de la clairance totale du médicament, avec une augmentation concomitante du volume de distribution.

Sujet âgé

Chez le sujet de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination moyenne est habituellement deux à trois fois plus élevée que celle observée chez l'adulte jeune.

Population pédiatrique

La demi-vie de la ceftriaxone est prolongée chez les nouveau-nés. Entre la naissance et le 14ème jour de vie, les taux de ceftriaxone libre peuvent être accrus par des facteurs tels qu'une diminution de la filtration glomérulaire et une modification de la fixation protéique. Pendant l'enfance, la demi-vie est plus courte que chez le nouveau-né ou l'adulte.

La clairance plasmatique et le volume de distribution de la ceftriaxone totale sont plus élevés chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants que chez les adultes.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de la ceftriaxone est non linéaire et tous les principaux paramètres pharmacocinétiques, à l'exception de la demi-vie d'élimination, sont dose-dépendants sur la base des concentrations totales de médicament ; ils augmentent à une vitesse moindre que proportionnellement à la dose. Cette non linéarité est due à la saturation de la fixation aux protéines plasmatiques, et elle est donc observée pour la ceftriaxone plasmatique totale mais non pour la ceftriaxone libre (non liée).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie

Comme avec les autres bêta-lactamines, le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité in vivo est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration non liée de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ceftriaxone pour l'espèce ciblée entre deux administrations (par exemple %T > CMI).

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

Concentrations urinaires (mg/l)

	0 - 2 h	2 - 4 h	12 - 24 h
IV			
500 mg	500	350	70
1 g	900	850	140
IM			
500 mg	270	400	80
1 g	600	750	150

Concentrations biliaires (mg/l)

Bile cholédocienne (Vésicule inflammatoire / Cholélithiase)	C_{max}	C_{24h}
1 g	500	100
2 g	1000	200

Chez l'insuffisant rénal ou hépatique: la pharmacocinétique de la ceftriaxone 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 ceftriaxone est augmentée, si seule la fonction hépatique est touchée, l'élimination rénale est augmentée.

Toutefois, en cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie doit être adaptée (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

[...]

6.2. Incompatibilités

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

[...]

6.2 Incompatibilités

Ancien RCP datant du 11 octobre 2013

PREMATURES ET NOUVEAUX NES

~~Des précipitations de ceftriaxone sous forme de sels de calcium ont été observées avec des solutions injectables contenant du calcium, tout particulièrement chez les prématurés et les nouveau-nés à terme (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8).~~

NOURRISSON / ENFANT / ADULTE

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

- ~~• Ringer lactates: Hartmann B21, Glucosé B39~~
- ~~• Polyioniques B46, B66~~
- ~~• Plasmalytes B27, B22~~
- ~~• Compensal B45,...~~

~~La ceftriaxone sodique est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides.~~

Nouveau RCP datant du 9 septembre 2016

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 4.8). Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.

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

- Ringer lactates: Hartmann B21, Glucosé B39
- Polyioniques B46, B66
- Plasmalytes B27, B22
- Compensal B45,...

ROCEPHINE IV 1 g – 10 ml
ROCEPHINE IV 500 mg – 5 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROCEPHINE 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV, ~~SC~~)

ou ROCEPHINE 500 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV, ~~SC~~)

[...]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (IV, ~~SC~~).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

En pratique hospitalière

• Infections sévères dues aux germes sensibles à la ceftriaxone, en particulier les septicémies, les endocardites et les méningites à l'exclusion de celles à *Listeria monocytogenes*.

• Maladie de Lyme disséminée lors de :

o la phase précoce avec méningite (stade secondaire),

o la phase tardive avec manifestations systémiques neurologiques et articulaires (stade tertiaire).

• Prophylaxie des infections post-opératoires pour les résections transurétrales de prostate.

En pratique de ville

Les indications sont limitées :

• à la poursuite de traitements débutés à l'hôpital,

• aux infections respiratoires basses, dans les formes sévères, en particulier chez les sujets à risques (sujet âgé, alcoolique, immunodéprimé, tabagique et insuffisant respiratoire...), notamment :

o pour les pneumopathies bactériennes (pneumocoque, présumées

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ROCEPHINE 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV)

ou ROCEPHINE 500 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV)

[...]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (IV).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rocéphine est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né à terme (à partir de la naissance) :

Méningite bactérienne

Pneumonie communautaire

Pneumonie nosocomiale

Otite moyenne aiguë

Infections intra-abdominales

Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)

Infections des os et des articulations

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Gonorrhée

Syphilis

Endocardite bactérienne

Rocéphine peut être utilisé :

Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.

Dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours.

En prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire.

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

à bacilles Gram négatif)

~~o pour les poussées aiguës de bronchite chronique, généralement en deuxième intention.~~

~~• aux infections urinaires sévères et/ou à germes résistants :~~

~~o pyélonéphrites aiguës,~~

~~o infections urinaires basses associées à un syndrome septique,~~

~~o poussées aiguës de prostatites chroniques.~~

~~• Il est nécessaire que le diagnostic soit porté avec certitude et de s'assurer de l'absence de nécessité d'un traitement chirurgical.~~

~~• à l'antibiothérapie d'urgence avant hospitalisation en cas de suspicion clinique de purpura fulminans, c'est-à-dire devant un état fébrile associé à un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique, et ce quel que soit l'état hémodynamique du patient.~~

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

1 g par jour en une seule injection pouvant être porté à 2 g/jour en 1 seule injection, selon la sévérité de l'infection et le poids du patient.

~~Maladie de Lyme : 2 g par jour en une injection.~~

~~La durée du traitement est habituellement de 14 jours, pouvant être portée à 21 jours dans les formes sévères ou tardives.~~

~~Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie : l'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.~~

~~Injection intraveineuse ou intramusculaire d'1 g en dose unique à l'induction anesthésique.~~

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Rocéphine doit être co-administré avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose dépend de la sévérité, de la sensibilité bactérienne, du site et du type d'infection, ainsi que de l'âge et de la fonction hépatique et rénale du patient.

Les doses recommandées dans les tableaux qui suivent correspondent aux doses généralement recommandées dans les indications mentionnées ci-dessous. Dans les cas particulièrement sévères, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

Adultes et enfants de plus de 12 ans (≥ 50 kg)

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration**	Indications
1-2 g	Une fois par jour	Pneumonie communautaire Poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

~~Suspicion clinique de purpura fulminans : première dose à administrer si possible par voie intraveineuse, sinon par voie intramusculaire : 1 à 2 g.~~

~~Méningites :~~

~~70-100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes. (On ne dispose pas d'élément d'efficacité et de tolérance au-delà de 6 g/j).~~

~~Dans la méningite à pneumocoque dans les 36-48 heures :~~

~~70-100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes.~~

~~(On ne dispose pas d'élément d'efficacité et de tolérance au-delà de 6 g/j).~~

~~□ Suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la Pénicilline.~~

~~Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 36-48 heures selon la CMI de la souche isolée de pneumocoque.~~

~~Enfants et nourrissons~~

~~50 mg/kg/jour en une seule injection.~~

~~Ne pas dépasser la dose adulte.~~

~~Maladie de Lyme : 50 à 100 mg/kg/j en une injection.~~

~~La durée du traitement est habituellement de 14 jours, pouvant être portée à 21 jours dans les formes sévères ou tardives.~~

~~Suspicion clinique de purpura fulminans : première dose à administrer si possible par voie intra-veineuse, sinon par voie intra-musculaire : 50 à 100 mg/kg sans dépasser 1 g.~~

~~Méningites :~~

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

		Infections intra-abdominales
		Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
2 g	Une fois par jour	Pneumonie nosocomiale
		Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
		Infections des os et des articulations
2-4 g	Une fois par jour	Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
		Endocardite bactérienne
		Méningite bactérienne

*En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

**Une administration deux fois par jour (toutes les 12h) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

Indications pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (≥ 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

Il est possible d'administrer une seule dose de 1 à 2 g de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 1 à 2 g par jour pendant 3 jours par voie intramusculaire en cas de symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire

Dose pré-opératoire unique de 2 g.

Gonorrhée

Dose unique de 500 mg par voie intramusculaire.

Syphilis

Les doses généralement recommandées sont de 500 mg à 1 g une fois par jour, portées à 2 g une fois par jour en cas de neurosyphilis, pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [Stade II] et phase tardive [Stade III])

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

~~70-100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes. Toutefois, chez le tout jeune nourrisson âgé de 3 à 12 mois, un rythme d'une injection toutes les 12 heures est recommandé, en raison d'une demi-vie plasmatique plus brève.~~

~~Dans la méningite à pneumocoque dans les 36-48 heures :~~

~~□ 70-100 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 (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.~~

~~Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 36-48 heures selon la CMI de la souche isolée de pneumocoque.~~

Patients âgés

~~Il n'y a pas lieu de modifier les posologies recommandées pour l'adulte lorsqu'il s'agit de patients âgés.~~

Insuffisants rénaux (chez l'adulte)

~~En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 5 ml/min), pratiquer une injection toutes les 48 heures, sans modifier la posologie.~~

Mode d'administration

Voie IV

~~Après reconstitution avec de l'eau ppi, injecter lentement en 2 à 4 minutes dans la veine ou la tubulure d'une perfusion.~~

Perfusion

~~Dissoudre la ceftriaxone dans de l'eau ppi ou dans l'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% ;~~

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

2 g une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Population pédiatrique

Nouveau-nés, nourrissons et enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg)

Pour les enfants pesant 50 kg ou plus, la dose habituellement recommandée chez l'adulte doit être utilisée.

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration**	Indications
50-80 mg/kg	Une fois par jour	Infections intra-abdominales Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse) Pneumonie communautaire Pneumonie nosocomiale
50-100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Infections compliquées de la peau et des tissus mous Infections des os et des articulations Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
80-100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Méningite bactérienne
100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Endocardite bactérienne

*En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

**Une administration deux fois par jour (toutes les 12h) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

Indications pour les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

glucose à 10% ; dextran à 6% dans du glucose à 5% ; hydroxy-éthyl amidon 6-10%.

La durée de la perfusion est d'environ 30 minutes.

Voie SC

Il est recommandé de pratiquer:

- Soit une injection SC directe : dissoudre la ceftriaxone dans de l'eau ppi. La dilution minimale recommandée étant de 3,5 ml pour 1 g de ceftriaxone. Cependant, d'autres présentations contenant de la lidocaïne sont mieux adaptées à cette voie d'administration.

- Soit une perfusion par voie SC après reconstitution avec de l'eau ppi, dissoudre la ceftriaxone dans l'un des solvants suivants : sérum glucosé, sérum physiologique. La dilution minimale recommandée étant de 20 ml pour 1 g de ceftriaxone. La durée de la perfusion est en moyenne de 15 à 30 minutes.

Voie IM

Cette forme IV peut éventuellement être utilisée en IM. Cependant, d'autres présentations contenant de la lidocaïne sont mieux adaptées à cette voie d'administration.

La ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant d'autres agents antimicrobiens (à l'exception de l'ornidazole) ni à des solutions de diluants autres que celles énumérées ci-dessus, eu égard au risque d'incompatibilité.

La ceftriaxone sodique 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 (voir rubrique 4.4).

La ceftriaxone sodique est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides.

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

de 50 mg/kg/jour pendant 3 jours par voie intramusculaire dans les cas où l'enfant présente une symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire
Dose pré-opératoire unique de 50 à 80 mg/kg.

Syphilis

Les doses généralement recommandées sont de 75 à 100 mg/kg (max. 4 g) en une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [Stade II] et phase tardive [Stade III])

50 à 80 mg/kg une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Nouveau-nés de 0 à 14 jours

Rocéphine est contre-indiqué chez le nouveau-né prématuré jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique).

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration	Indications
20-50 mg/kg	Une fois par jour	Infections intra-abdominales
		Infections compliquées de la peau et des tissus mous
		Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
		Pneumonie communautaire
		Pneumonie nosocomiale
50 mg/kg	Une fois par jour	Infections des os et des articulations
		Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
		Méningite bactérienne
		Endocardite bactérienne

*En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées,

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

sans dépasser la dose maximale journalière de 50 mg/kg.

Indications pour les nouveau-nés de 0 à 14 jours nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

Otite moyenne aiguë

Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire.

Prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire

Dose pré-opératoire unique de 20 à 50 mg/kg.

Syphilis

La dose généralement recommandée est de 50 mg/kg une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de l'évolution de la pathologie. Comme pour tout traitement antibiotique, l'administration de ceftriaxone doit être poursuivie 48 à 72 heures après la disparition de la fièvre chez le patient ou après l'obtention de l'éradication bactérienne.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire de modifier les doses recommandées chez le patient âgé, à condition que les fonctions rénale et hépatique soient satisfaisantes.

Patients insuffisants hépatiques

Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, à condition que la fonction rénale ne soit pas altérée.

Aucune donnée issue d'études n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de ceftriaxone en cas d'insuffisance rénale, à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. En cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la dose de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g par jour.

Les patients sous dialyse ne nécessitent pas de dose supplémentaire suite à la dialyse. La ceftriaxone n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ni par hémodialyse. Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est recommandée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sévères

Chez les patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique sévères, une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

Mode d'administration

Rocéphine peut être administré par perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes (voie à privilégier) ou par injection intraveineuse lente pendant 5 minutes. L'injection intraveineuse intermittente doit être administrée pendant 5 minutes, de préférence dans les veines de plus gros calibre. Les doses administrées par voie intraveineuse de 50 mg/kg ou plus, chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans, doivent être administrées en perfusion. Chez les nouveau-nés, les doses administrées par voie intraveineuse doivent être injectées pendant 60 minutes afin de réduire le risque possible d'encéphalopathie bilirubinique (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'administration intramusculaire doit être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient. Pour des doses supérieures à 2 g, la voie intraveineuse doit être utilisée.

Si une administration par voie intra-musculaire est envisagée, se référer à l'information relative aux présentations destinées à cette voie dans le résumé des caractéristiques de schéma commun.

La ceftriaxone est contre-indiquée chez le nouveau-né (\leq 28 jours) ayant besoin (ou risquant d'avoir besoin) d'un traitement par des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium telle les poches de nutrition parentérale, en raison du risque de précipitation de ceftriaxone calcique (voir rubrique 4.3).

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 ceftriaxone, ni pour la dilution d'un flacon reconstitué pour administration intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. Une

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

4.3. Contre-indications

~~Ce médicament ne doit jamais être prescrit :~~

- ~~• En cas d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines,~~
- ~~• Chez les prématurés jusqu'à l'âge corrigé de 41 SA (terme de naissance + semaines de vie),~~
- ~~• Chez le nouveau-né à terme jusqu'à 28 jours de vie dans les cas suivants :
 - ~~o hyperbilirubinémie, du fait du risque de déplacement de la bilirubine,~~
 - ~~o apports calciques, du fait du risque de précipitation (voir rubriques 4.4, 4.8, 6.2).~~~~

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

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. C'est pourquoi la ceftriaxone et les solutions contenant du calcium ne doivent pas être mélangées ou administrées simultanément (voir rubriques 4.3, 4.4 et 6.2).

Pour la prophylaxie pré-opératoire des infections du site opératoire, la ceftriaxone doit être administrée 30 à 90 minutes avant la chirurgie.

Pour prendre connaissance des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la ceftriaxone, à une autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Antécédent d'hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique) à une autre classe d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

La ceftriaxone est contre-indiquée dans les cas suivants :

Nouveau-nés prématurés jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique)*

Nouveau-nés à terme (jusqu'à 28 jours) :

- en cas d'hyperbilirubinémie, d'ictère, ou d'hypoalbuminémie ou d'acidose, en raison du risque de modification de la liaison de la bilirubine*
- s'ils ont besoin (ou risquent d'avoir besoin) d'un traitement par calcium administré par voie intraveineuse ou de perfusions de solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation d'un sel calcique de ceftriaxone (voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.2).

*Des études in vitro ont montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine, ce qui entraîne un risque possible d'encéphalopathie bilirubinique chez ces patients.

Les solutions de ceftriaxone contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

Lorsque le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, les contre-indications à la lidocaïne doivent être respectées avant d'envisager une administration par injection intramusculaire de ceftriaxone (voir rubrique 4.4). Consulter les informations fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne, avec une attention particulière aux contre-indications.

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

~~La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable.~~

~~L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 pour cent des cas :~~

~~• L'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicille-sensibles ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration.~~

~~• L'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration afin de traiter l'accident anaphylactique possible.~~

~~• Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.~~

~~En cas de douleur de l'hypocondre droit et/ou de douleur abdominale, il est nécessaire de pratiquer une échographie à la recherche de boue biliaire ou de lithiase rénale. Le traitement doit être interrompu pour permettre la régression des signes.~~

~~La ceftriaxone peut être à l'origine de lithiase rénale par précipitation de sels calciques de ceftriaxone. L'utilisation de ce produit chez des sujets ayant des antécédents de lithiase rénale ou présentant une hypercalciurie doit faire l'objet d'une appréciation de la balance bénéfice/risque.~~

~~En cas de traitement prolongé, des contrôles réguliers de la formule sanguine s'imposent.~~

~~En cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisances associées rénale et hépatique, la posologie devra être adaptée en fonction de~~

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec tous les antibactériens de la famille des bêtalactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées (voir rubrique 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, le traitement par la ceftriaxone doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être instaurées. Avant de commencer le traitement, il convient de déterminer si le patient a un antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère à la ceftriaxone, à d'autres céphalosporines ou à un autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Il convient d'être prudent en cas d'administration de la ceftriaxone à des patients présentant un antécédent de réaction d'hypersensibilité non sévère à d'autres bêta-lactamines.

Des réactions indésirables cutanées sévères (syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell/nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportées ; toutefois la fréquence de ces événements n'est pas connue (voir rubrique 4.8).

Interaction avec les produits contenant du calcium

Des cas de réactions fatales, avec présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme âgés de moins d'un mois, ont été décrits. Au moins un de ces nouveau-nés avait reçu de la ceftriaxone et du calcium à des périodes d'administration différentes et par des voies intraveineuses séparées. Les données scientifiques disponibles ne mentionnent aucun cas de précipitation intravasculaire confirmée chez des patients autres que des nouveau-nés, traités par la ceftriaxone, et des solutions ou d'autres produits contenant du calcium. Des études in vitro ont démontré que le risque de précipitation de la ceftriaxone calcique est accru chez le nouveau-né comparativement aux autres groupes d'âge.

Quel que soit l'âge du patient, la ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, même par des tubulures de perfusion ou sur des sites de perfusion différents. Cependant, chez les patients âgés de plus de 28 jours, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées séquentiellement de manière consécutive, à condition d'utiliser des tubulures de perfusion sur des sites différents ou à condition que les tubulures de perfusion soient changées ou soigneusement rincées entre les perfusions à l'aide de solution saline physiologique, ce qui permettra ainsi d'éviter toute précipitation. Pour les patients nécessitant l'administration par perfusion continue d'une nutrition parentérale totale (NPT) contenant du calcium, les

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

~~la clairance de la créatinine. (voir rubrique 4.2).~~

~~NOURRISSON/ENFANT/ADULTE :~~

~~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'abord sont différentes.~~

~~Dans la mesure où on ne peut éliminer un risque d'incompatibilité physique ou chimique avec d'autres médicaments que le calcium, la ceftriaxone doit être administrée seule et ne peut être mélangée qu'aux solutions et substances expressément citées sous les rubriques 4.2 et 6.2.~~

~~Interactions avec les examens paracliniques :~~

- ~~• Une positivité du test de Coombs a été obtenue en cours de traitement par des céphalosporines.~~
- ~~• Des résultats faussement positifs de la galactosémie peuvent être obtenus avec la ceftriaxone.~~
- ~~• Les méthodes non enzymatiques de dosage du glucose dans l'urine peuvent aussi donner des résultats faussement positifs. C'est pourquoi, il est nécessaire d'utiliser des méthodes enzymatiques pour le dosage du glucose dans l'urine au cours du traitement par la ceftriaxone.~~

~~Ce médicament contient du 83 mg de sodium par flacon de 1 g : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.~~

~~L'allaitement est déconseillé en cas de traitement prolongé (voir rubrique 4.6).~~

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

professionnels de santé pourraient envisager le recours à d'autres traitements antibactériens qui ne présentent pas le même risque de précipitation. Si l'utilisation de la ceftriaxone est considérée comme indispensable chez les patients ayant besoin d'une nutrition parentérale continue, les solutions de NPT et la ceftriaxone peuvent être administrées simultanément, toutefois via des tubulures de perfusion différentes placées sur des sites différents. Autrement, la perfusion de la solution pour NPT peut aussi être arrêtée pendant la durée de perfusion de la ceftriaxone et les tubulures de perfusion rincées entre chaque administration de solutions (voir rubriques 4.3, 4.8, 5.2 et 6.2).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité de Rocéphine chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants ont été établies pour les doses mentionnées aux rubriques Posologie et Mode d'administration (voir rubrique 4.2). Des études ont montré que la ceftriaxone, comme certaines autres céphalosporines, peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique.

Rocéphine est contre-indiqué chez les prématurés et chez les nouveau-nés à terme à risque de développer une encéphalopathie bilirubinique (voir rubrique 4.3).

Anémie hémolytique à médiation immunitaire

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, incluant Rocéphine (voir rubrique 4.8). Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés pendant le traitement par Rocéphine, chez des adultes et chez des enfants.

Si un patient développe une anémie sous ceftriaxone, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la ceftriaxone arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie.

Traitement à long terme

Pendant un traitement prolongé, il convient de réaliser une numération formule sanguine à intervalles réguliers.

Colite/Prolifération en excès de micro-organismes non sensibles

Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudomembraneuse ont

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris la ceftriaxone avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant et après l'administration de ceftriaxone (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par la ceftriaxone et l'administration d'un traitement spécifique contre Clostridium difficile doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Des surinfections par des micro-organismes non sensibles peuvent survenir, comme avec tout agent antibactérien.

Insuffisances hépatique et rénale sévères

En cas d'insuffisances hépatique et rénale sévères, il est conseillé de procéder à une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

Interférence sur les tests de sérologie

Une interférence sur les tests de Coombs peut survenir, Rocéphine pouvant entraîner des faux-positifs. Rocéphine peut aussi entraîner des faux-positifs pour les tests de galactosémie (voir rubrique 4.8). Les méthodes non-enzymatiques de dosage du glucose urinaire peuvent donner lieu à des faux-positifs. Le dosage du glucose urinaire doit être réalisé par une méthode enzymatique lors d'un traitement par Rocéphine (voir rubrique 4.8).

La présence de ceftriaxone peut faussement abaisser les valeurs de glycémie sanguine obtenues avec certains appareils de mesure de glycémie. Veuillez-vous référer aux instructions d'utilisation de chaque appareil. Des méthodes alternatives de mesure peuvent être utilisées si nécessaire.

Sodium

Chaque gramme de Rocéphine contient 3,6 mmol de sodium. Cette information doit être prise en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sel.

Spectre d'activité antibactérienne

Le spectre d'activité antibactérienne de la ceftriaxone est limité, et la ceftriaxone peut ne pas être adaptée à une monothérapie pour le traitement de certains types d'infection sauf en cas de

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

documentation de l'agent pathogène (voir rubrique 4.2). En cas d'infections polymicrobiennes, lorsque les agents pathogènes suspectés peuvent être résistants à la ceftriaxone, la co-administration d'un antibiotique doit être envisagée.

Utilisation de la lidocaïne (uniquement pour la voie IM)

La solution de lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

Si le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, l'utilisation des solutions de ceftriaxone contenant ce solvant doit être uniquement réservée à l'injection intramusculaire. Il conviendra avant utilisation de tenir compte des contre-indications à la lidocaïne, des mises en garde et autres informations importantes mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne (voir rubrique 4.3).

Lithiase biliaire

Si des ombres sont observées à l'échographie, la possibilité d'une présence de précipités de ceftriaxone calcique doit être envisagée. Des ombres, interprétées par erreur comme étant des calculs biliaires, ont été détectées lors d'échographie de la vésicule et ont été observées plus fréquemment à des doses de ceftriaxone allant de 1 g par jour ou plus. Il convient d'être particulièrement prudent dans la population pédiatrique. Ces précipités disparaissent après l'arrêt du traitement par la ceftriaxone. Rarement, les précipités de ceftriaxone calcique ont été associés à des symptômes. En cas de symptômes, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé et l'arrêt du traitement par la ceftriaxone doit être envisagé par le médecin, sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque (voir rubrique 4.8).

Stase biliaire

Des cas de pancréatite pouvant être due à une obstruction biliaire ont été rapportés chez des patients traités par Rocéphine (voir rubrique 4.8). La plupart des patients présentaient des facteurs de risque de stase biliaire et de boue biliaire, par exemple un traitement lourd antérieur, une pathologie sévère et une nutrition parentérale totale. On ne peut exclure l'existence d'un élément déclenchant ou d'un cofacteur de précipitation biliaire liée à Rocéphine.

Lithiase rénale

Des cas de lithiase rénale ont été rapportés et se sont avérés réversibles à l'arrêt de la ceftriaxone (voir

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Si nécessaire, adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR.

Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

rubrique 4.8). Dans certains cas symptomatiques, une échographie doit être réalisée. Chez les patients présentant un antécédent de lithiase rénale ou une hypercalciurie, l'utilisation doit être envisagée par le médecin sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque.

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 Rocéphine, 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 administrés par voie orale, ni entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et des produits contenant du calcium (administrés par voie intraveineuse ou orale).

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

~~L'utilisation de la ceftriaxone peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, les données cliniques, bien qu'en nombre limité, sont rassurantes et les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif de la ceftriaxone.~~

Allaitement

~~Le ceftriaxone s'accumule dans le lait maternel. L'allaitement est possible si le traitement est de courte durée (7 jours). Il est déconseillé en cas de traitement prolongé.~~

Chez les patients traités par la ceftriaxone, les résultats du test de Coombs peuvent se révéler être des faux-positifs.

La ceftriaxone, 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 ceftriaxone.

Aucune atteinte de la fonction rénale n'a été observée après administration concomitante de doses élevées de ceftriaxone et de diurétiques puissants (par exemple furosémide).

L'administration simultanée de probénécide ne réduit pas l'élimination de la ceftriaxone.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

La ceftriaxone passe la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de la ceftriaxone 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 ceftriaxone pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, doit être envisagée uniquement si le bénéfice est supérieur au risque.

Allaitement

La ceftriaxone 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 ceftriaxone, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement antibiotique pour la mère.

Fertilité

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

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

~~Sans objet.~~

4.8. Effets indésirables

~~D'exceptionnels accidents graves et parfois fatals, ont été signalés chez des prématurés ou nouveau-nés à terme ayant reçu de la ceftriaxone et un sel de calcium par voie intra-veineuse. Pour certains, les voies d'abord et les temps d'administration étaient différents. Chez des prématurés décédés, des précipités de sels calciques de ceftriaxone ont été retrouvés au niveau du parenchyme pulmonaire et rénal. Le risque de précipitation est majeur chez le prématuré en raison de la faible masse sanguine 80 ml/kg, (voir rubriques 4.3, 4.4, 6.2).~~

~~• Manifestations cutanées :~~

~~Eruptions d'allure allergique, urticaire. Comme pour d'autres céphalosporines, quelques cas de réactions cutanéomuqueuses sévères ont été rapportés (érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell).~~

~~• Manifestations générales d'hypersensibilité :~~

~~Fièvre, réactions anaphylactiques.~~

~~• Manifestations digestives :~~

~~Stomatites, diarrhées, nausées, vomissements, colites pseudomembraneuses (rare).~~

~~• Manifestations hépatobiliaires :~~

~~Des cas d'images échographiques de boue biliaire (précipitations de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire et les voies biliaires) ont été signalées. Rarement ont été décrites de vraies lithiases. Ces manifestations s'associent ou non à une symptomatologie clinique et doivent entraîner l'arrêt du traitement.~~

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

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 ceftriaxone, 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 ceftriaxone 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 ceftriaxone sont issues d'essais cliniques.

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)

Rare (≥ 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 fréquent	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

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

La modification du bilan hépatique est plus rare.

- Manifestations pancréatiques :
Exceptionnellement, des cas de pancréatites ont été rapportés ; l'arrêt du traitement entraîne la régression des signes.
- Manifestations hématologiques :
Hémolyse aiguë (rare), hyperéosinophilie modérée, leuconéutropénie, thrombopénie, cas isolés d'agranulocytose ; très rares cas de troubles de la coagulation.
- Manifestations rénales :
Des altérations de la fonction rénale ont été observées avec des antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques ; rares cas d'oligurie et d'augmentation de la créatinine sérique.
D'exceptionnels cas de précipitations rénales de sels calciques de ceftriaxone ont été rapportés, plus particulièrement chez le nourrisson et l'enfant, traités par de fortes doses journalières (par exemple 80mg/kg/j), et pouvant présenter d'autres facteurs de risques (par exemple restriction hydrique, alitement,...). Cet effet peut être symptomatique ou asymptomatique, peut entraîner une insuffisance rénale et nécessite l'arrêt du traitement.
- Manifestations du système nerveux central :
Très rares cas de céphalées et de vertiges. L'administration de fortes posologies de bêtalactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives).
- Manifestations locales :
Les injections intramusculaires sans lidocaïne sont douloureuses; quelques cas de veinites ont été observés après injection intraveineuse. Les injections sous-cutanées peuvent être douloureuses et parfois provoquer des nécroses.

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

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Hypersensibilité ^b
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

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

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.ansm.sante.fr

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

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
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

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

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 fatales, 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 de 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 aigue post-rénale, mais il est habituellement réversible lors de l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

Des cas de précipitation rénale ont été rapportés, principalement chez des enfants de plus de 3 ans, ayant été traités à des doses quotidiennes élevées (par exemple ≥ 80 mg/kg/jour) ou à des doses totales dépassant 10 g et présentant d'autres facteurs de risque (par exemple restrictions hydriques ou alitement). Le risque de formation de précipités augmente chez les patients immobilisés ou déshydratés. Cet événement peut être symptomatique ou asymptomatique, peut provoquer une insuffisance rénale et une anurie et est réversible à 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

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

4.9. Surdosage

~~La ceftriaxone est faiblement dialysable. Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique.~~

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

~~ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de 3ème génération, Code ATC : J01DA13, (J: Anti-infectieux).~~

~~La ceftriaxone est une céphalosporine semi-synthétique à très large spectre d'action et résistante aux bêta-lactamases.~~

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

~~Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes.~~

~~S \square 4 mg/l et R \gt 32 mg/l~~

~~CMI pneumocoque : S \square 0,5 mg/l et R \gt 2 mg/l (voie parentérale)~~

~~La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la~~

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

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 réactions indésirables suspectées

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.ansm.sante.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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactérien à usage systémique, céphalosporines de troisième génération, code ATC : J01DD04.
Mécanisme d'action

La ceftriaxone inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne après fixation aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP), ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse (du peptidoglycane) de la paroi cellulaire, et conduit à la lyse et la mort de la cellule bactérienne.

Résistance

La résistance bactérienne à la ceftriaxone peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- hydrolyse par les bêta-lactamases, incluant les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases et les enzymes Amp C, qui peuvent être induites ou dé-réprimées de manière stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif ;
- diminution de l'affinité de la protéine de liaison de la pénicilline pour la ceftriaxone ;
- imperméabilité de la membrane externe des organismes à Gram négatif ;

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15 - 35 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	20 - 30 %
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Enterobacter</i>	20 - 40 %
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 - 20 %
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Neisseria</i> y compris <i>Neisseria meningitidis</i>	
et <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus multocida</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia</i>	
<i>Salmonella</i>	

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

- pompes à efflux bactériennes.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Agent pathogène	Test de dilution (CMI, mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Groupes A, B, C et G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c .	> 2
Streptocoques du groupe <i>Viridans</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c .	> 0,12
Concentrations critiques non liées à l'espèce	≤ 1 ^d .	> 2

a. Sensibilité déduite de la sensibilité à la céfoxitine.

b. Sensibilité déduite de la sensibilité à la pénicilline.

c. Les isolats présentant une CMI de ceftriaxone supérieure à la concentration critique sont rares et, s'ils sont détectés, doivent être re-testés ; s'ils sont confirmés, ils doivent être envoyés à un laboratoire de référence.

d. Les valeurs critiques sont applicables pour une dose quotidienne intraveineuse de 1 g x 1 et pour une dose élevée d'au moins 2 g x 1.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

<i>Serratia</i> <i>Shigella</i> <i>Yersinia</i>	20 - 30 %
---	-----------

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
Anaérobies <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i>	15 - 20 %

ESPÈCES RÉSISTANTES**Aérobies à Gram positif**

Entérocoques

*Listeria**Staphylococcus méti-R****Aérobies à Gram négatif***Acinetobacter baumannii**Burkholderia cepacia**Pseudomonas aeruginosa**Stenotrophomonas maltophilia***Anaérobies***Bacteroides fragilis**Clostridium difficile*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt de la ceftriaxone dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus aureus (sensible à la méticilline) £

Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méticilline) £

Streptococcus pyogenes (groupe A)*Streptococcus agalactiae* (groupe B)*Streptococcus pneumoniae**Streptocoques* du groupe Viridans

Aérobies à Gram négatif

*Borrelia burgdorferi**Haemophilus influenzae**Haemophilus parainfluenzae**Moraxella catarrhalis**Neisseria gonorrhoeae**Neisseria meningitidis**Proteus mirabilis**Providencia* spp*Treponema pallidum***Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10%)**

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus epidermidis⁺*Staphylococcus haemolyticus*⁺*Staphylococcus hominis*⁺

Aérobies à Gram négatif

*Citrobacter freundii**Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae**Escherichia coli*[%]*Klebsiella pneumoniae*[%]

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

Klebsiella oxytoca %
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaérobies

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Espèces naturellement résistantesAérobies à Gram positif

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaérobies

Clostridium difficile

Autres :

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

£ Tous les staphylocoques résistants à la métilline sont aussi résistants à la ceftriaxone.

+ Taux de résistance > 50 % dans au moins une région

% Les souches productrices de BLSE sont toujours résistantes

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

POPULATION	POSOLOGIE	Voie	C ₃₀ min	C _{1H}	C ₂₋₄ h	C _{24H}
N.Nés	50 mg/kg	IV	140	-	-	30
Nourrissons	50 mg/kg	IV	185	-	-	9
	75 mg/kg	IV	240	-	-	8
Enfants	50 mg/kg	IV	-	180	-	9
Adultes	2 g	IV	250 _{a,b}	200 _{a,b}	-	15 ^a /30 ^b
	1 g	IV	150 _{a,b}	100 _{a,b}	-	12 ^{ab}
	1 g	IM	-	-	80 ^a	12 ^a
	1 g	SC	-	-	100 _{a,b}	35 ^{a,b}

a: Adulte jeune b: Sujet âgé

Bioéquivalence

Les voies IV, IM et SC sont bioéquivalentes (aires sous la courbe similaires). La ceftriaxone administrée par voie IM ou SC a donc une biodisponibilité absolue voisine de 100%.

Volume de distribution

Le volume de distribution de la ceftriaxone est compris entre 7 et 12 litres.

Demi-vie d'élimination

Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination est d'environ 8 heures ; chez les nouveau-nés de moins de 8 jours, la demi-vie d'élimination moyenne (16,2 heures) est généralement deux fois supérieure à celle trouvée chez le jeune adulte ; chez le nourrisson, elle est raccourcie (de l'ordre de 4 à 6 heures).

Liaison aux protéines plasmatiques

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

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

Après administration intraveineuse en bolus de 500 mg et de 1 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ceftriaxone sont d'environ 120 et 200 mg/l respectivement. Après perfusion intraveineuse de 500 mg, de 1 g et de 2 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques de ceftriaxone sont d'environ 80, 150 et 250 mg/l respectivement.

Distribution

Le volume de distribution de la ceftriaxone est de 7 à 12 l. Des concentrations nettement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices de la plupart des agents pathogènes pertinents sont détectables dans les tissus, incluant le poumon, le cœur, les voies biliaires, le foie, les amygdales, l'oreille moyenne, les muqueuses nasales et l'os, ainsi que dans les liquides céphalo-rachidien, pleural, prostatique et synovial.

On observe une augmentation de 8 à 15 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne en cas d'administration répétée ; l'état d'équilibre est atteint dans la plupart des cas en 48 à 72 heures, selon la voie d'administration.

Pénétration dans des tissus particuliers

La ceftriaxone pénètre dans les méninges. La pénétration est plus importante lorsque les méninges sont inflammées. D'après les données publiées, les concentrations maximales moyennes de ceftriaxone dans le LCR des patients atteints d'une méningite bactérienne peuvent atteindre 25 % des taux plasmatiques, contre 2 % chez les patients ne présentant pas d'inflammation des méninges. Les concentrations maximales de ceftriaxone dans le LCR sont atteintes environ 4 à 6 heures après injection intraveineuse. La ceftriaxone traverse la barrière placentaire et elle est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations (voir rubriques 4.6).

Fixation protéique

La liaison de la ceftriaxone à l'albumine est réversible. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 % pour des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l. La fixation est saturable et la fraction liée diminue lorsque la concentration augmente (jusqu'à 85 % à une concentration plasmatique de 300 mg/l).

Métabolisme

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Diffusion humorale et tissulaire
Concentration dans le LCR (mg/l)

	Cmoyenne 1- 2 h	Cmoyenne 4- 6 h	12 h	24 h
50 mg/kg	3-4	4,5-7	-	2,5
75-80 mg/kg	-	6-7	3	-
100 mg/kg	19	18	8	-

• Le pic se situe entre 4-6 h

	POSOLOGIE	1 h	2-4 h	6-12 h	24 h
Parenchyme Pulmonaire (µg/g)	1 g IV	30	20	-	2
	1 g IM	-	12	-	2
Sécrétions Bronchiques (mg/l)	1 g IM	-	2,5	-	0,4
Liquide pleural (mg/l)	1 g IV	-	15	-	5-10
Liquide d'oreille (mg/l)	50 mg/kg IM	5 (1,5 h)	-	-	35
Tissu cardiaque (µg/g)	1 g IV	-	6-9	-	-
	2 g IV	40-75	-	-	-
Os Spongieux Cortical (µg/g)	2 g IV	-	19	10	6
	2 g IV	-	8	3	2
Prostate (µg/g)	2 g IV	-	36	-	7
Tissu gynéce (µg/g)	1 g IV/IM	40	25	-	3
Ascite infectée (mg/l)	2 g IV	40	-	> 40	24

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

La ceftriaxone n'est pas métabolisée systématiquement, mais elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale.

Élimination

La clairance plasmatique de la ceftriaxone totale (fraction liée et non liée) est de 10 à 22 ml/min. Sa clairance rénale est de 5 à 12 ml/min. 50 à 60 % de la ceftriaxone est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, principalement par filtration glomérulaire, et 40 à 50 % est excrétée sous forme inchangée dans la bile. La demi-vie d'élimination de la ceftriaxone totale chez l'adulte est d'environ 8 heures.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que faiblement altérée : la demi-vie est légèrement augmentée (égale à moins du double), même chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Cette augmentation relativement modeste de la demi-vie dans l'insuffisance rénale s'explique par une augmentation compensatoire de la clairance non rénale résultant d'une diminution de la fixation protéique et correspondant à une augmentation de la clairance non rénale de la ceftriaxone totale.

Chez les patients insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination de la ceftriaxone n'est pas allongée, en raison d'une augmentation compensatrice de la clairance rénale. Ceci s'explique aussi par une augmentation de la fraction plasmatique libre de la ceftriaxone, qui contribue à l'augmentation paradoxale observée de la clairance totale du médicament, avec une augmentation concomitante du volume de distribution.

Sujet âgé

Chez le sujet de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination moyenne est habituellement deux à trois fois plus élevée que celle observée chez l'adulte jeune.

Population pédiatrique

La demi-vie de la ceftriaxone est prolongée chez les nouveau-nés. Entre la naissance et le 14^{ème} jour de vie, les taux de ceftriaxone libre peuvent être accrus par des facteurs tels qu'une diminution de la filtration glomérulaire et une modification de la fixation protéique. Pendant l'enfance, la demi-vie est plus

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

Biotransformation

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

Excrétion

L'élimination de la ceftriaxone se fait par voie urinaire et biliaire.

La clairance plasmatique totale est comprise entre 10 et 22 ml/min.

La clairance rénale est comprise entre 5 et 12 ml/min.

40 à 60% de la ceftriaxone sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine alors que 10 à 20% sont éliminés dans la bile.

L'excrétion urinaire s'effectue à raison de 80% par filtration glomérulaire et de 20% par sécrétion tubulaire.

Concentrations urinaires (mg/l)

	0-2 h	2-4 h	12-24 h
IV			
500 mg	500	350	70
1 g	900	850	140
IM			
500 mg	270	400	80
1 g	600	750	150

Concentrations biliaires (mg/l)

Bile cholédocienne (Vésicule inflammatoire /Cholélithiase)	C_{max}	C_{24h}
1 g	500	100
2 g	1000	200

Chez l'insuffisant rénal ou hépatique :

La pharmacocinétique de la ceftriaxone 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 ceftriaxone est augmentée, si seule la fonction hépatique est touchée, l'élimination rénale est augmentée.

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

courte que chez le nouveau-né ou l'adulte.

La clairance plasmatique et le volume de distribution de la ceftriaxone totale sont plus élevés chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants que chez les adultes.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de la ceftriaxone est non linéaire et tous les principaux paramètres pharmacocinétiques, à l'exception de la demi-vie d'élimination, sont dose-dépendants sur la base des concentrations totales de médicament ; ils augmentent à une vitesse moindre que proportionnellement à la dose. Cette non linéarité est due à la saturation de la fixation aux protéines plasmatiques, et elle est donc observée pour la ceftriaxone plasmatique totale mais non pour la ceftriaxone libre (non liée).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie

Comme avec les autres bêta-lactamines, le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité in vivo est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration non liée de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ceftriaxone pour l'espèce ciblée entre deux administrations (par exemple %T > CMI)

Ancien RCP datant du 12 Août 2013

~~Toutefois, en cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie doit être adaptée (voir rubrique 4.2).~~

5.3. Données de sécurité préclinique
~~Non renseignée.~~

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
[...]

6.2. Incompatibilités

~~PREMATURES ET NOUVEAU-NES :~~

~~Des précipitations de ceftriaxone sous forme de sels de calcium ont été observées avec des solutions injectables contenant du calcium, tout particulièrement chez les prématurés et les nouveau-nés à terme (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8).~~

~~NOURRISSON / ENFANT / ADULTE :~~

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

- ~~• Ringer lactates : Hartmann B21, Glucosé B39~~
- ~~• Polyioniques B46, B66~~
- ~~• Plasmalytes B27, B22~~
- ~~• Compensal B45,...~~

~~La ceftriaxone sodique est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides.~~

[...]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE
RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
02/03/1984

Nouveau RCP datant du 9 juin 2016

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES
[...]

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 4.8).

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

- Ringer lactates: Hartmann B21, Glucosé B39
- Polyioniques B46, B66
- Plasmalytes B27, B22
- Compensal B45,...

[...]