

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ceftriaxone Kalceks 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion
Ceftriaxone Kalceks 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ceftriaxone Kalceks 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

Chaque flacon contient 1 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique).

Teneur en sodium par flacon : 83 mg (équivalent à 3,6 mmol).

Ceftriaxone Kalceks 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

Chaque flacon contient 2 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique).

Teneur en sodium par flacon : 166 mg (équivalent à 7,2 mmol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre blanchâtre ou jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ceftriaxone Kalceks 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

Ceftriaxone Kalceks 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.

Ceftriaxone Kalceks 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
		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 12 h) 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 ceftriaxone par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que ceftriaxone 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.

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
		Infection 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 12 h) 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
Pour le traitement initial de l'otite moyenne aiguë, il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de ceftriaxone par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que ceftriaxone 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
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

Ceftriaxone 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
Pour le traitement initial de l'otite moyenne aiguë, il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de ceftriaxone 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 de 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 rénales et hépatiques soient satisfaisantes.

Patients insuffisantes 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 condition rénale ne soit pas altérée.

Aucune donnée issue d'études n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (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 pré-terminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la dose 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, de l'efficacité est recommandée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sévères

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse, intramusculaire.

Ceftriaxone Kalceks 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion peut être administré par injection intramusculaire, par injection intraveineuse lente, et par perfusion intraveineuse.

Ceftriaxone Kalceks 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion peut être administré par injection intramusculaire et par perfusion intraveineuse.

Injection intramusculaire

Ceftriaxone Kalceks 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. Les doses de plus d'1 g doivent être divisées et administrées sur plus d'un site d'injection (voir rubrique 6.6). Pour des doses supérieures à 2 g, la voie intraveineuse doit être utilisée. L'administration intramusculaire doit être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient.

Comme le solvant utilisé est 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.

Par voie intraveineuse

Ceftriaxone Kalceks 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion 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.

Ceftriaxone Kalceks 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion peut être administrée par perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes.

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).

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).

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 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.

La couleur de la solution après reconstitution/dilution est légèrement jaunâtre à jaune brunâtre, selon la durée de conservation, la concentration et le solvant utilisé, mais cela n'affecte pas l'efficacité du médicament.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, 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'agents antibactériens de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames ou 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.

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.

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

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). Les réactions d'hypersensibilité peuvent également évoluer vers un syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde (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 nécrolyse épidermique toxique de Lyell et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportées en lien avec un traitement par ceftriaxone ; cependant la fréquence de ces événements n'est pas connue (voir rubrique 4.8).

Réaction de Jarisch-Herxheimer (RJH)

Certains patients ayant une infection à spirochètes peuvent présenter une réaction de Jarisch-Herxheimer (RJH) peu de temps après le début du traitement par ceftriaxone. La RJH se résout habituellement spontanément ou peut être traitée par un traitement symptomatique. Le traitement antibiotique ne doit pas être interrompu si cette réaction se produit.

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 la ceftriaxone 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.

La ceftriaxone est contre-indiquée 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 la ceftriaxone (voir rubrique 4.8). Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés pendant le traitement par ceftriaxone, 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 *Clostridioides 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.

Encéphalopathie

Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés lors de l'utilisation de la ceftriaxone (voir rubrique 4.8), en particulier chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale grave (voir rubrique 4.2) ou des troubles du système nerveux central. Si une encéphalopathie associée à la ceftriaxone est suspectée (par exemple, diminution du niveau de conscience, altération de l'état mental, myoclonie, convulsions), l'arrêt de la ceftriaxone doit être envisagé.

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, la ceftriaxone pouvant entraîner des faux positifs. La ceftriaxone 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 ceftriaxone (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.

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

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

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 ceftriaxone (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 la ceftriaxone.

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.

Sodium

Ceftriaxone Kalceks 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

Ce médicament contient 83 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 4,15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ceftriaxone Kalceks 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

Ce médicament contient 166 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 8,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ceftriaxone, 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).

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 Fertilité, 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/foetal, 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.

Les effets indésirables sont présentés selon le système de classes d'organes MedDRA en utilisant la convention de fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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	Eosinophilie Leucopénie	Granulocytopénie Anémie		Anémie hémolytique ^b

et du système lymphatique	Thrombopénie	Coagulopathie		Agranulocytose
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Hypersensibilité ^b Réaction de Jarisch-Herxheimer ^b
Affections du système nerveux		Céphalées Etourdissements	Encéphalopathie	Convulsions
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige
Affections cardiaques				Syndrome de Kounis
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées ^b Selles molles	Nausées Vomissements		Pancréatite ^b Stomatite Glossite
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques			Précipitations dans la vésicule biliaire ^b Ictère nucléaire néonatal Hépatite ^c Hépatite cholestatique ^{b,c}
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 exanthémateuse aiguë généralisée Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ^b
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie Glycosurie	Oligurie Précipitation rénale (réversible)
Troubles généraux et anomalies du système d'administration		Phlébite Douleur au site d'injection Pyrexie	Œdème Frissons	
Investigations		Augmentation de		Test de Coombs

		la créatinine sanguine		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

^c Généralement réversible à l'arrêt de la ceftriaxone

Description de certains effets indésirables

Infections et infestations

Les cas de diarrhées déclarées après l'utilisation de la ceftriaxone peuvent être liés à *Clostridioides 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 à une demi-vie plus longue de la ceftriaxone comparativement à l'adulte (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Des cas de précipitation de la ceftriaxone dans le tractus urinaire ont été rapportés, principalement chez des enfants traités par des doses élevées (par exemple ≥ 80 mg/kg/jour ou des doses totales dépassant 10 grammes) et présentant des facteurs de risque (par exemple déshydratation ou alitement). Cet événement peut être asymptomatique ou symptomatique et peut entraîner une obstruction urétérale ou une insuffisance rénale aigue post-rénale, mais il est habituellement réversible lors de l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

Une précipitation de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire a été observée, principalement chez des patients traités à des doses supérieures à la dose standard recommandée. Chez l'enfant, des études prospectives ont montré une incidence variable de précipitation lors de l'administration intraveineuse, supérieure à 30 % dans certaines études. L'incidence semble être moins élevée en cas de perfusion lente (en 20 à 30 minutes). Cet effet est habituellement asymptomatique mais les précipitations ont été accompagnées dans de rares cas de symptômes cliniques tels que des douleurs, des nausées et des vomissements. Dans ces cas, un traitement symptomatique est recommandé. La précipitation est habituellement réversible à l'arrêt de la ceftriaxone (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les symptômes de nausées, vomissements et diarrhées peuvent survenir. Il n'est pas possible de réduire les concentrations de ceftriaxone par hémodialyse ni par dialyse péritonéale. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement du surdosage sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 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
- 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 listées sur le site de l'European Medicines Agency (EMA) : [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

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 sensibles

Aérobie à Gram positif

Staphylococcus aureus (sensible à la méticilline)[£]

Staphylococcus coagulans négative (sensibles à la méticilline)[£]

Streptococcus pyogenes (groupe A)

Streptococcus agalactiae (groupe B)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus 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 résistantes

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 résistantes

Aérobies à Gram positif

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaérobies

Clostridioides difficile

Autres

Chlamydia spp.
Chlamydophila 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

Intramusculaire

Après injection intramusculaire, les pics plasmatiques moyens de ceftriaxone sont environ deux fois moins élevés que ceux observés après administration intraveineuse d'une dose équivalente. La

concentration plasmatique maximale après une dose intramusculaire unique de 1 g est d'environ 81 mg/l et est atteinte en 2 à 3 heures après l'administration.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps après administration intramusculaire est équivalente à celle observée après administration intraveineuse d'une dose équivalente.

Intraveineuse

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 liquide cérébro-spinal (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 rubrique 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).

Biotransformation

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 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/pharmacodynamique

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).

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.

Evaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que la ceftriaxone peut être toxique pour l'environnement (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités

D'après les données de la littérature, la ceftriaxone est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides.

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

Si le traitement consiste en une combinaison d'un autre antibiotique et de la ceftriaxone, ne pas administrer dans la même seringue ou solution de perfusion.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après reconstitution avec une solution par injection intramusculaire d'hydrochloride de lidocaïne 10 mg/ml (1 %)

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 6 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de reconstitution prévient tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après reconstitution pour une injection par voie intraveineuse

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 48 heures entre 2 et 8 °C et pour une durée de 12 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Après reconstitution pour perfusion intraveineuse

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement après reconstitution.

Après dilution pour perfusion intraveineuse

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 48 heures entre 2 et 8 °C et pour une durée de 12 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ceftriaxone Kalceks 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

Poudre dans un flacon en verre incolore, fermé par un bouchon en caoutchouc en bromobutyle gris, recouvert d'un joint en aluminium et d'une capsule flip-off en plastique bleu foncé.

Ceftriaxone Kalceks 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

Poudre dans un flacon en verre incolore, fermé par un bouchon en caoutchouc en bromobutyle gris, recouvert d'un joint en aluminium et d'une capsule flip-off en plastique orange.

Les flacons sont placés dans un emballage extérieur.

Boîte de 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A usage unique.

Voir la rubrique 6.3 pour les conditions de conservation des solutions reconstituées et diluées.

La compatibilité avec les solutions suivantes a été démontrée :

- eau pour préparations injectables ;
- solution d'hydrochlorure de lidocaïne 10 mg/ml (1 %) par voie intramusculaire uniquement ;
- solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ;
- solution de glucose 50 mg/ml (5 %) ;
- solution de glucose 100 mg/ml (10 %) ;
- solution de chlorure de sodium 4,5 mg/ml (0,45 %) et de glucose 25 mg/ml (2,5 %).

Injection intramusculaire

Pour les injections intramusculaires, 1 g de ceftriaxone est dissous dans 3,5 ml d'une solution d'1 % d'hydrochlorure de lidocaïne, ou 2 g de ceftriaxone est dissous dans 7 ml d'une solution d'1 % d'hydrochlorure de lidocaïne.

La solution doit être administrée par une injection intramusculaire profonde. Les doses supérieures à 1 g doivent être divisées et administrées sur plus d'un site d'injection (voir rubrique 4.2).

Le Ceftriaxone Kalceks ne doit pas être administré avec d'autres traitements dans la même seringue, à part la solution d'1 % d'hydrochlorure de lidocaïne (injection intramusculaire uniquement).

Lorsque le solvant est la lidocaïne, la solution obtenue ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

Injection intraveineuse

Pour une injection intraveineuse, 1 g de ceftriaxone est dissous dans 10 ml d'eau pour préparations injectables. Puis l'injection est administrée directement dans une veine ou par une ligne de perfusion intraveineuse pendant 5 minutes.

La concentration de ceftriaxone dans la solution finale pour injection intraveineuse est de 93 mg/ml.

Perfusion intraveineuse

Pour une perfusion intraveineuse, 1 g ou 2 g de ceftriaxone est dissous et, si nécessaire, dilués avec l'une des solutions compatibles sans calcium énumérées ci-dessus (sauf la solution de chlorhydrate de lidocaïne car les solutions de lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse).

La concentration de ceftriaxone dans la solution finale pour perfusion intraveineuse est 48 mg/ml :

Ceftriaxone Kalceks poudre	Volume de solvant	Concentration de ceftriaxone dans la solution finale
1 g	20 ml	48 mg/ml
2 g	40 ml*	48 mg/ml

* Tout d'abord, la poudre est reconstituée dans 20 ml de diluant compatible. La solution reconstituée est ensuite diluée avec 20 ml de diluant compatible à une concentration de 48 mg/ml à l'aide d'un dispositif d'administration approprié (par exemple : pompe à perfusion, poche de perfusion).

Il est recommandé de rincer la ligne de perfusion intraveineuse après chaque administration avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour s'assurer l'administration de la dose complète.

La perfusion doit être administrée pendant au moins 30 minutes.

Chez le nouveau-né, des doses intraveineuses doivent être administrées pendant 60 minutes afin de minimiser le risque d'encéphalopathie bilirubinique (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations).

La couleur de la solution après reconstitution/dilution est de légèrement jaunâtre à jaune brunâtre, en fonction de la durée de conservation, de la concentration et du solvant utilisé, mais cela n'affecte pas l'efficacité du médicament.

Les solutions reconstituées/diluées doivent être inspectées visuellement avant chaque utilisation. Seules des solutions limpides, exemptes de particules visibles, doivent être utilisées. Le produit reconstitué est à usage unique et toute solution non utilisée doit être jetée.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Ceftriaxone Kalceks 1 g: BE660948
Ceftriaxone Kalceks 2 g: BE660949

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

Date de première autorisation : 22/12/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2024
Date d'approbation du texte : xx/2024.