

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g poudre pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution injectable/ pour infusion contient de la ceftriaxone sodique, en quantités équivalent à 2 g de ceftriaxone.

Contenu en sodium : 166 mg (équivalent à 7,2 mmol).

Le produit ne contient aucun excipient ni conservateur.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Flacons contenant une poudre blanche à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ceftriaxone Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 préopératoire 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 Fresenius Kabi 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 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 Ceftriaxone Fresenius Kabi 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 préopératoire des infections du site opératoire
Dose préopératoire 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
		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 Ceftriaxone Fresenius Kabi 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 préopératoire des infections du site opératoire
Dose préopératoire 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 Fresenius Kabi 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
		Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
50 mg/kg	Une fois par jour	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
Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Ceftriaxone Fresenius Kabi par voie intramusculaire.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire
Dose préopératoire 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 locale

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 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

Ceftriaxone Fresenius Kabi peut être administré par perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes (voie à privilégier) ou par injection intraveineuse lente pendant 5 minutes, ou par injection intramusculaire profonde. 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). 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.

Si 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.

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 préopératoire des infections du site opératoire, la ceftriaxone doit être administrée 30 à 90 minutes avant la chirurgie.

Pour les instructions concernant la prise de 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 à 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.

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 bêtalactamines, 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 Lyell/nécrolyse épidermique toxique 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 ; toutefois 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 la 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.

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.

Interactions avec des produits contenant du calcium

Des cas de réactions fatales ont été décrits avec des précipités de calcium-ceftriaxone dans les poumons et les reins chez les nouveau-nés prématurés et nés à terme âgés de moins d'1 mois. L'un d'entre eux au moins avait reçu de la ceftriaxone et du calcium à différents moments et au moyen de tubulures intraveineuses différentes. Les données scientifiques disponibles ne font état d'aucune précipitation intravasculaire confirmée chez les patients traités par la ceftriaxone et par des solutions contenant du calcium ou un quelconque autre produit contenant du calcium, si ce n'est chez les nouveau-nés. Les études *in vitro* ont montré que les nouveau-nés ont un risque accru de précipitation de ceftriaxone-calcium par rapport aux autres groupes d'âge.

Quel que soit l'âge des patients, la ceftriaxone ne doit pas être mélangée ni administrée simultanément avec une quelconque solution intraveineuse contenant du calcium, même au moyen de tubulures de perfusion différentes ou à différents sites de perfusion.

Toutefois, chez les patients âgés de plus de 28 jours, il est possible d'administrer la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium de manière séquentielle (l'une après l'autre) si l'on utilise des tubulures de perfusion à différents sites, ou si les tubulures de perfusion sont remplacées ou rincées abondamment entre les perfusions au moyen d'une solution saline physiologique, afin d'éviter toute précipitation. Chez les patients nécessitant une perfusion continue à base de solutions nutrition parentérale totale (NPT) contenant du calcium, les professionnels de santé peuvent souhaiter envisager l'utilisation d'autres traitements antibactériens qui ne comportent pas un tel risque de précipitation. Si l'utilisation de la ceftriaxone est estimée indispensable chez des patients nécessitant une nutrition continue, il est possible d'administrer simultanément des solutions NPT et la ceftriaxone à condition d'utiliser différentes tubulures de perfusion et 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 Ceftriaxone Fresenius Kabi 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.

Ceftriaxone Fresenius Kabi 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 Ceftriaxone Fresenius Kabi (voir rubrique 4.8). Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés pendant le traitement par Ceftriaxone Fresenius Kabi, 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. Ceftriaxone Fresenius Kabi 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 diminuer les valeurs estimées du glucose sanguin obtenues avec certains systèmes de suivi du glucose sanguin. Veuillez-vous référer aux instructions d'utilisation pour chaque système. Des méthodes de contrôle alternatives doivent 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 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 Ceftriaxone Fresenius Kabi.

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

Ce médicament contient 162,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 8,2% 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 Fresenius Kabi, 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 administré 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.

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 Réaction de Jarisch-Herxheimer (fréquence inconnue) (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissement	Encéphalopathie	Convulsion
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige
Affections cardiaques				Syndrome de Kounis
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 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 exanthématique aiguë généralisée réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)
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 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 *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 fatals, 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 d'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 ceftriaxone dans les voies urinaires ont été rapportés, le plus souvent chez des enfants traités à des doses élevées (par exemple ≥ 80 mg/kg/jour ou à des doses totales dépassant 10 g) et présentant d'autres facteurs de risque (par exemple déshydratation, alitement). Cet événement peut être asymptomatique ou symptomatique, et peut provoquer un obstacle urétéral et une insuffisance rénale aiguë post-rénale, mais est habituellement 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 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 secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via :

Belgique :

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

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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 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

- Sensibilité déduite de la sensibilité à la céfoxitine.
- Sensibilité déduite de la sensibilité à la pénicilline.
- 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.
- 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 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 $\geq 10\%$)

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 résistantes

Aérobies 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 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 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. 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, 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 enflammées. 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.

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 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 bêtalactamines, 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.

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, les aminoglycosides et le labétalol.

Les solutions contenant de la ceftriaxone ne doivent pas être mélangées ni ajoutées à d'autres agents excepté ceux mentionnés en rubrique 6.6. Plus spécifiquement, les diluants contenant du calcium (p. ex. solution de Ringer, solution de Hartmann) ne doivent pas être utilisés pour reconstituer les flacons de ceftriaxone ni pour poursuivre la dilution d'un flacon reconstitué pour administration par voie intraveineuse, en raison du risque de formation de précipité. La ceftriaxone ne doit pas être mélangée ni administrée simultanément avec des solutions contenant du calcium, y compris les poches de nutrition parentérale totale (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8).

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Solution reconstituée :

Une stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 12 heures en cas de conservation à une température de 25°C, et pendant 2 jours en cas de conservation à une température comprise entre 2°C et 8°C. Du point de vue microbiologique, il faut utiliser le produit immédiatement.

Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation sont sous l'unique responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la reconstitution s'est effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de 50 ml, de classe hydrolytique 2 ou 3 (Ph. Eur.), muni d'un bouchon en caoutchouc butyle avec une capsule en aluminium.
Conditionnements : 5, 7, 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il faut secouer la solution reconstituée pendant 60 secondes, afin d'assurer la dissolution complète de la ceftriaxone.

La compatibilité a été démontrée avec les solutions suivantes:

- une solution de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml)
- une solution de glucose à 5% (50 mg/ml)

Perfusion intraveineuse :

Diluant	Ceftriaxone poudre	Volume de diluant	Concentration approximative de ceftriaxone dans la solution finale
Solution de NaCl 0.9%	2 g	40 ml	50 mg/ml
solution de glucose 5%	2 g	40 ml	50 mg/ml

Il faut administrer la perfusion sur une période d'au moins 30 minutes.

(Voir rubrique 4.2 pour plus d'informations)

Il faut inspecter visuellement les solutions reconstituées. Il ne faut utiliser que les solutions claires et sans particules visibles. Le produit reconstitué n'est destiné qu'à un usage unique et il faut jeter toute solution inutilisée.

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

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

Fresenius Kabi n.v./s.a.
Brandekensweg 9
2627 Schelle

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

Belgique :BE325744

Luxembourg : 2013110377
0708718: 10 flacons
0708699: 5 flacons

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

Date de première autorisation : 20/10/2008
Date de dernier renouvellement : 10/07/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2024