PrCEFTRIAXONE SODIUM FOR INJECTION BP

(sterile ceftriaxone sodium)

250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g and 10 g ceftriaxone per vial

Antibiotic

ACTION

In vitro studies indicate that the bactericidal action of ceftriaxone results from the inhibition of cell-wall synthesis. In *E. coli,* ceftriaxone showed a high affinity for penicillin binding proteins (PBP) 1a and 3 and a moderate affinity for 1b and 2. In *H. influenzae,* the highest affinity was shown for PBP 4 and PBP 5. The binding affinity to PBP 4 was 35-fold that of PBP 3, 10-fold that of PBP 2 and approximately 100-fold that of PBP 1. The morphological changes resulting from the PBP binding include filament formation or cell wall and septal thickening, and then cell lysis.

INDICATIONS AND CLINICAL USES

The treatment of the following infections when caused by susceptible strains of the designated micro-organisms:

Lower Respiratory tract infections caused by *E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae* and species, *Staph. aureus, Strep. pneumoniae* and species (excluding enterococci).

Urinary tract infections (complicated and uncomplicated) caused by *E. coli,* Klebsiella species, *P. mirabilis* and *P. vulgaris.*

Bacterial Septicemia caused by *E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae, Staph. aureus* and *Strep. pneumoniae* (excluding enterococci).

Skin and Skin Structure Infections caused by *K. pneumoniae* and species, *P. mirabilis, Staph. aureus, Staph. epidermidis* and *Streptococcus* species (excluding enterococci).

Bone and Joint Infections caused by *Staph. aureus, Strep. pneumoniae* and *Streptococcus* species (excluding enterococci).

Intra-Abdominal Infections caused by *E. coli* and *K. pneumoniae.*

Meningitis caused by *H. influenzae, N. meningitidis* and *Strep. pneumoniae.* Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium) should not be used for the treatment of meningitis caused by *L. monocytogenes.*

Uncomplicated Gonorrhea (cervical/urethral, pharyngeal and rectal) caused by *N. gonorrhoeae* (penicillinase and nonpenicillinase producing strains).

Susceptibility Testing: Specimens for bacteriologic culture should be obtained prior to therapy in order to identify the causative organisms and to determine their susceptibilities to ceftriaxone. Therapy may be instituted before results of susceptibility testing are known. However, modification of the treatment may be required once these results become available.

Prophylaxis: The preoperative administration of a single 1 g dose of Ceftriaxone Sodium for Injection BP may reduce the incidence of postoperative infections in patients undergoing vaginal or abdominal hysterectomy, coronary artery bypass surgery, or in patients at risk of infection undergoing biliary tract surgery. If signs of post surgical infection should appear, specimens for culture should be obtained for identification of the causative organism(s) so that the appropriate therapy may be instituted.

CONTRAINDICATIONS

Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium) is contraindicated in patients with known hypersensitivity to ceftriaxone sodium or any component of the container, other cephalosporins, or penicillins (see **WARNINGS**).

Hyperbilirubinemic neonates and preterm neonates should not be treated with ceftriaxone. *In vitro* studies have shown that ceftriaxone can displace bilirubin from its binding to serum albumin, leading to a possible risk of bilirubin encephalopathy in these patients (see **PRECAUTIONS**).

Ceftriaxone Sodium for Injection BP is contraindicated in neonates (≤ 28 days old) if they require (or are expected to require) treatment with calcium-containing IV solutions, including continuous calcium-containing infusions such as parenteral nutrition because of the risk of precipitation of ceftriaxone-calcium (see **WARNINGS, PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS,** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

WARNINGS

Hypersensitivity

Before therapy with Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium) is instituted, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to ceftriaxone, other cephalosporins, penicillins or other allergens. Ceftriaxone Sodium for Injection BP should only be administered with caution to any patient who has demonstrated any form of allergy particularly to drugs. As with other cephalosporins, anaphylactic reactions with fatal outcome have been reported, even if a patient is not known to be allergic or previously exposed. Ceftriaxone Sodium for Injection BP should be administered with caution to patients with type I hypersensitivity reaction to penicillin. Cross-hypersensitivity among β-lactam antibiotics have been clearly documented and may occur in up to 10% of patients with a history of penicillin allergy. If an allergic reaction occurs, the administration of Ceftriaxone Sodium for Injection BP should be discontinued and appropriate therapy instituted (see CONTRAINDICATIONS and ADVERSE REACTIONS).

Hemolytic Anemia

CEFTRIAXONE SODIUM FOR INJECTION BP SHOULD NOT BE USED IN PATIENTS WITH A HISTORY OF CEPHALOSPORIN-ASSOCIATED HEMOLYTIC ANEMIA SINCE THE RECURRENCE OF HEMOLYSIS IS MUCH MORE SEVERE.

An immune mediated hemolytic anemia has been observed in patients receiving cephalosporin class antibacterials, including Ceftriaxone Sodium for Injection BP. Severe cases of hemolytic anemia, including fatalities, have been reported in both adults and children. If a patient develops anemia anytime during, or within 2-3 weeks subsequent to the administration of Ceftriaxone Sodium for Injection BP, the diagnosis of a cephalosporin-associated anemia should be considered and the drug discontinued until the etiology is determined.

Patients who receive prolonged or frequent courses of Ceftriaxone Sodium for Injection BP may benefit from periodic monitoring for signs and symptoms of hemolytic anemia, including measurement of haematological parameters or drug-induced antibody testing, where appropriate (see ADVERSE REACTIONS).

Clostridium Difficile-Associated Disease

Clostridium difficile-associated disease (CDAD) has been reported with use of many antibacterial agents, including Ceftriaxone Sodium for Injection BP. CDAD may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. It is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhea, or symptoms of colitis, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, or perforation of colon subsequent to the administration of any antibacterial agent. CDAD has been reported to occur over 2 months after the administration of antibacterial agents.

Treatment with antibacterial agents may alter the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *Clostridium difficile. Clostridium difficile* produces toxins A and B, which contribute to the development of CDAD. CDAD may cause significant morbidity and mortality. CDAD can be refractory to antimicrobial therapy.

If the diagnosis of CDAD is suspected or confirmed, appropriate therapeutic measures should be initiated. Mild cases of CDAD usually respond to discontinuation of antibacterial agents not directed against *Clostridium difficile.* In moderate to severe cases, consideration should be given to management with fluids and electrolytes, protein supplementation, and treatment with an antibacterial agent clinically effective against *Clostridium difficile.* Surgical evaluation should be instituted as clinically indicated, as surgical intervention may be required in certain severe cases (see **ADVERSE REACTIONS**).

Interaction with Calcium-Containing Products

Do not use diluents containing calcium, such as Ringer's solution or Hartmann's solution, to reconstitute Ceftriaxone Sodium for Injection BP vials or to further dilute a reconstituted vial for IV administration because a precipitate can form. Precipitation of ceftriaxone-calcium can also occur when Ceftriaxone Sodium for Injection BP is mixed with calcium-containing solutions in the same IV administration line. Ceftriaxone Sodium for Injection BP must not be administered simultaneously with calcium-containing IV solutions, including continuous calcium-containing infusions such as parenteral nutrition via a Y-site. However, in patients other than neonates, Ceftriaxone Sodium for Injection BP and calcium-containing solutions may be administered sequentially of one another if the infusion lines are thoroughly flushed between infusions with a compatible fluid. *In vitro* studies using adult and neonatal plasma from umbilical cord blood demonstrated that neonates have an increased risk of precipitation of ceftriaxone-calcium (see **CONTRAINDICATIONS, ADVERSE REACTIONS,** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Though no reports of intravascular calcium-ceftriaxone precipitates have been reported in other than neonatal patients treated with ceftriaxone and calcium-containing intravenous products, caution is nevertheless warranted during intravenous treatment (see **INCOMPATIBILITY**).

There have been reports of sonographic abnormalities in the gallbladder of patients treated with Ceftriaxone Sodium for Injection BP; some of these patients also had symptoms of gallbladder disease. These abnormalities appear on sonography as an echo without acoustical shadowing suggesting sludge or as an echo with acoustical shadowing which may be misinterpreted as gallstones. The chemical nature of the sonographically-detected material has been determined to be predominantly a ceftriaxone-calcium salt. The condition appears to be transient and reversible upon discontinuation of Ceftriaxone Sodium for Injection BP and institution of conservative management. Therefore, Ceftriaxone Sodium for Injection BP should be discontinued in patients who develop signs and symptoms suggestive of gallbladder disease and/or the sonographic findings described above. The effect of pre-existing gallbladder disease is not known.

Cases of pancreatitis, possibly of biliary obstruction etiology, have been rarely reported in patients treated with Ceftriaxone Sodium for Injection BP. Most patients presented with risk factors for biliary stasis and biliary sludge, e.g. preceding major therapy, severe illness and total parenteral nutrition. A trigger or cofactor role of Ceftriaxone Sodium for Injection BP -related biliary precipitation can not be ruled out.

Ceftriaxone may cause renal lithiasis through precipitation of calcium ceftriaxonate. When using this product in subjects with hypercalciuria or a history of renal lithiasis, benefit must be weighed against risk. Very rare cases of nephrolithiasis (renal precipitation) have been reported, mostly in children older than 3 years and who have been treated with either high daily doses (e.g. ≥80 mg/kg/day) or total doses exceeding 10 grams and presenting other risk factors (e.g. fluid restrictions, confinement to bed, etc.). This event may be symptomatic, may lead to renal insufficiency, and appears to be reversible upon discontinuation of Ceftriaxone Sodium for Injection BP.

Sonography for biliary sludge or renal lithiasis is recommended in cases of right hypochondrial and/or abdominal pain. Ceftriaxone Sodium for Injection BP treatment should be withdrawn to allow signs and symptoms to resolve.

PRECAUTIONS

General

Alterations in prothrombin time (see **ADVERSE REACTIONS**) and hypoprothrombinemia have occurred rarely in patients treated with Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium). Patients with impaired vitamin K synthesis or low vitamin K stores (e.g., chronic hepatic disease and malnutrition) may require monitoring of hematology and coagulation parameters during Ceftriaxone Sodium for Injection BP treatment.

Vitamin K administration (10 mg weekly) may be necessary if the prothrombin time is prolonged before or during treatment.

Prolonged treatment with Ceftriaxone Sodium for Injection BP may result in overgrowth of non-susceptible organisms and organisms initially sensitive to the drug. Development of resistant organisms during the administration of ceftriaxone sodium in clinical trials has been observed in 6% of the 94 patients infected with *P. aeruginosa,* in 33% of 3 patients infected with Citrobacter species and in 10% of the 10 patients infected with Enterobacter species. If superinfection occurs, appropriate measures should be taken.

Ceftriaxone Sodium for Injection BP should be administered with caution to individuals with a history of gastrointestinal disease, particularly colitis.

Renal and Hepatic Impairment

Although transient elevations of BUN and serum creatinine have been observed in clinical studies, there is no other evidence that Ceftriaxone Sodium for Injection BP, when administered alone, is nephrotoxic.

In severe renal impairment (creatinine clearance of less than 10 mL/min), periodic monitoring of serum ceftriaxone concentrations is recommended. The maximum daily dose should not exceed 2 g. In severe renal impairment associated with clinically significant hepatic impairment, close monitoring of serum ceftriaxone concentrations, at regular intervals, is recommended. If there is evidence of accumulation, dosage should be decreased accordingly.

Interactions

Interactions between Ceftriaxone Sodium for Injection BP and other drugs have not been fully evaluated.

Pregnancy

The safety of Ceftriaxone Sodium for Injection BP in the treatment of infections during pregnancy has not been established. Ceftriaxone Sodium for Injection BP should only be used during pregnancy if the likely benefit outweighs the potential risk to the fetus and/or the mother. Ceftriaxone has been detected in the umbilical cord blood, amniotic fluid and placenta. At parturition, 1 hour after a 2 g I.V. dose of ceftriaxone sodium, average ceftriaxone concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, amniotic fluid, and placenta were 106 ± 40 µg/mL, 19.5 ± 11.5 µg/mL, 3.8 ± 3.2 µg/mL and 20.9 ± 4.4 µg/g.

Nursing Mothers

Ceftriaxone is excreted in human milk at low concentrations, (e.g., the peak concentration of total drug in milk ranged between 0.45 to 0.65 µg/mL, approximately five hours after the administration of 1 g I.V. or I.M.). The clinical significance of this is unknown, therefore, caution should be exercised when Ceftriaxone Sodium for Injection BP is administered to a nursing mother.

Neonates

The safety of Ceftriaxone Sodium for Injection BP in neonates (birth to one month of age) has not been established. *In vitro* studies have shown that ceftriaxone can displace bilirubin from serum albumin. Ceftriaxone Sodium for Injection BP should not be used in neonates (especially prematures), at risk of developing bilirubin encephalopathy (see **CONTRAINDICATIONS**).

Elderly Patients

The elimination of ceftriaxone may be reduced in elderly patients possibly due to impairment of both renal and hepatic function.

Drug-Laboratory Test Interactions

Ceftriaxone may interfere with urine glucose determinations utilizing the copper-reduction test (Clinitest), but not utilizing the glucose-oxidase test (Diastix or Tes Tape). In patients treated with Ceftriaxone Sodium for Injection BP the Coombs' test may rarely become false-positive; and Ceftriaxone Sodium for Injection BP , like other antibiotics, may result in false-positive tests for galactosemia.

ADVERSE REACTIONS

During clinical trials and post-marketing experience with ceftriaxone sodium the following adverse reactions have been observed:

Clinical Adverse Experiences

Dermatological: Rash (1.3%); exanthema, allergic dermatitis and pruritis (0.1 – 1.0%); urticaria (post-marketing reports). Isolated cases of severe cutaneous adverse reactions (erythema multiforme, Stevens Johnson Syndrome, or Lyell's Syndrome/toxic epidermal necrolysis) have also been reported.

Hematological: Anemia (0.1 – 1.0%); auto-immune hemolytic anemia and serum sickness (<0.1%); immune hemolytic anemia (post-marketing reports – see **WARNINGS** for more information on hemolytic anemia); granulocytopenia (post-marketing reports). Isolated cases of agranulocytosis (<500/mm^3) have been reported, most of them after 10 days of treatment and following total doses of 20 g or more.

Hepatic: Jaundice, reports (in asymptomatic and symptomatic patients) of ultrasonographic shadows suggesting precipitations in the gallbladder and reports of gallbladder sludge (< 0.1%).

Urogenital: Moniliasis and vaginitis (0.1 – 1.0%); oliguria and nephrolithiasis (post-marketing reports).

Gastrointestinal: Diarrhea (3.3%); nausea, vomiting, dysgeusia and gastric pain (0.1 – 1.0%); abdominal pain, colitis, flatulence, dyspepsia, pseudomembranous colitis and stomatitis (< 0.1%); glossitis (post-marketing reports).

Neurological: Dizziness and headache (0.1 – 1.0%); ataxia and paresthesia (< 0.1%).

Miscellaneous: Fever, chills, diaphoresis, malaise, burning tongue, flushing, edema and anaphylactic shock (0.1 – 1.0%); bronchospasm, palpitations and epistaxis (< 0.1%); glottic/laryngeal edema (post-marketing reports).

Local Reactions at Injection Site: Pain (9.4%)[a], induration and tenderness (1 – 2%); phlebitic reactions (0.1 – 1.0%); thrombophlebitis (< 0.1%).

[a] Pain on intramuscular injection is usually mild and less frequent when the drug is administered in sterile 1% Lidocaine solution.

Laboratory Abnormalities

Hematologic: Eosinophilia (4.6%), thrombocytosis (5.1%), leukopenia (2.0%); neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, increase or decrease in hematocrit, prolongation of prothrombin time and decrease in hemoglobin (0.1 – 1.0%); leucocytosis, lymphocytosis, monocytosis, basophilia and decrease in prothrombin time (< 0.1%). (See **PRECAUTIONS** for information on alterations in prothrombin time.)

Hepatic: Increase in AST (SGOT) (4.0%)[b], ALT (SGPT) (4.8%)[b], increase in alkaline phosphatase (1.0%); increase in bilirubin (0.1 – 1.0%).

Urinary: Increase in BUN (1.1%)[c]; increase in creatinine, erythrocyturia, proteinuria and presence of casts in urine (0.1 – 1.0%); glycosuria (< 0.1%).

[b] Incidence is more frequent in patients less than one year old.

[c] Incidence is more frequent in patients less than one year old and over 50 years old.

Post-Market Adverse Drug Reactions

A small number of cases of fatal outcomes in which a crystalline material was observed in the lungs and kidneys at autopsy have been reported in neonates receiving ceftriaxone sodium and calcium-containing fluids. In some of these cases, the same intravenous infusion line was used for both ceftriaxone sodium and calcium-containing fluids and in some a precipitate was observed in the intravenous infusion line. At least one fatality has been reported in a neonate in whom ceftriaxone sodium and calcium-containing fluids were administered at different time points via different intravenous lines; no crystalline material was observed at autopsy in this neonate. There have been no similar reports in patients other than neonates.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

Ultrasonographic shadows suggesting precipitation in the kidneys accompanied by calcium ceftriaxone precipitate in the urine was observed in one patient dosed with Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium) at 10 g/day (2.5 times the maximum recommended dose). No other cases of overdosage has been reported to date with Ceftriaxone Sodium for Injection BP. No specific information on symptoms or treatment is available. Excessive serum concentration of ceftriaxone cannot be reduced by hemodialysis or peritoneal dialysis. Treatment should be symptomatic.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium) may be administered intravenously or intramuscularly after reconstitution.

Dosage and route of administration should be determined by the severity of infection, susceptibility of the causative organisms, and condition of the patient. The intravenous route is preferable for patients with septicemia or other severe or life-threatening infections.

DOSAGES

Adults

Type of infection	Route	Dose	Frequency	Total Daily Dose
Moderate and Severe Infections	I.V. or I.M.	1 or 2 g	q24h	1 or 2 g
		0.5 or 1 g	q12h	1 or 2 g
There is limited experience with daily doses of 3-4 g administered as a single dose or two equally divided doses. The total daily dose should not exceed 4 g.				
Uncomplicated Gonorrhea	I.M.	250 mg	Single dose	—

Infants and Children (One Month to 12 Years of Age)

Type of infection	Route	Dose	Frequency	Total Daily Dose
Serious Miscellaneous Infections	I.V. or I.M.	25 or 37.5 mg/kg	q12h	50 or 75 mg/kg
The total daily dose should not exceed 2 g. If body weight is 50 kg or more the adult dose should be used.				
Meningitis	I.V. or I.M.	50 mg/kg*	q12h	100 mg/kg
* With or without a loading dose of 75 mg/kg. The total daily dose should not exceed 4 g.				

With the exception of gonorrhea, which is treated with a single dose, the administration of Ceftriaxone Sodium for Injection BP should be continued for a minimum of 48 to 72 hours after the patient defervesces or after evidence of bacterial eradication has been obtained, usually 4 to 14 days. In bone and joint infections the average duration of treatment during clinical trials was 6 weeks, with a range of 1 to 13 weeks, depending on the severity of the infection.

When treating infections caused by beta hemolytic streptococcus, it is recommended that therapy be continued for at least 10 days. The average duration of therapy for infections associated with beta hemolytic streptococcus during clinical trials was 2 weeks, with a range of 1 to 5 weeks, depending on the site and severity of the infection.

Prophylaxis (Vaginal or Abdominal Hysterectomy, Coronary Artery Bypass Surgery, Biliary Tract Surgery): For preoperative use as prophylaxis before vaginal or abdominal hysterectomy, coronary artery bypass surgery, or biliary tract surgery in patients at risk of infection, a single dose of 1 g administered 1/2 to 2 hours before surgery is recommended.

Impairment of Renal and/or Hepatic Function: In patients with mild to moderate renal impairment, changes in the dosage regimen are not required, provided liver function is intact. In cases of preterminal renal failure (creatinine clearance less than 10 mL/min), periodic monitoring of serum ceftriaxone concentrations is recommended. The daily dosage should be limited to 2 g or less. In patients with liver damage, there is no need for the dosage to be reduced provided renal function is intact. In cases of coexistent renal and clinically significant hepatic insufficiency, close monitoring of serum ceftriaxone concentrations, at regular intervals, is recommended. If there is evidence of accumulation, dosage should be decreased accordingly.

ADMINISTRATION

Intramuscular: The reconstituted solution of Ceftriaxone Sodium for Injection BP should be administered by deep intragluteal injection. It is recommended that not more than 1 g be injected at a single site. Pain on intramuscular injection is usually mild and less frequent when Ceftriaxone for Injection BP is administered in sterile 1% Lidocaine solution.

Intravenous (bolus) Injection: The reconstituted solution should be administered over approximately 5 minutes. If the distal port of an intravenous administration set is used, stop the primary flow, inject the reconstituted Ceftriaxone Sodium for Injection BP solution and then restart the primary flow. This will prevent mixing with the primary fluid and possible incompatibilities.

Short Intravenous Infusion: The further diluted intravenous solution should be given over a period of 10 to 15 minutes in infants and children and 20 to 30 minutes in adults.

NOTE: Ceftriaxone Sodium for Injection BP solution should not be physically mixed with aminoglycoside antibiotics nor administered at the same site because of possible chemical incompatibility. There have also been literature reports of physical incompatibilities between ceftriaxone and vancomycin, amsacrine, or fluconazole.

Do not use diluents containing calcium, such as Ringer's solution or Hartmann's solution, to reconstitute Ceftriaxone Sodium for Injection BP vials or to further dilute a reconstituted vial for IV administration because a precipitate can form. Precipitation of ceftriaxone-calcium can also occur when Ceftriaxone Sodium for Injection BP is mixed with calcium-containing solutions in the same IV administration line. Ceftriaxone Sodium for Injection BP must not be administered simultaneously with calcium-containing IV solutions, including continuous calcium-containing infusions such as parenteral nutrition via a Y-site. However, in patients other than neonates, Ceftriaxone Sodium for Injection BP and calcium-containing solutions may be administered sequentially of one another if the infusion lines are thoroughly flushed between infusions with a compatible fluid (see **CONTRAINDICATIONS** and **WARNINGS**).

There have been no reports of an interaction between ceftriaxone and oral calcium-containing products or interaction between intramuscular ceftriaxone and calcium-containing products (IV or oral).

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Disposal of syringes/sharps

The following points should be strictly adhered to regarding the use and disposal of syringes and other medicinal sharps:

- Needles and syringes should never be reused.
- Place all used needles and syringes into a sharps container (puncture-proof disposable container).
- Keep this container out of the reach of children.
- Placing used sharps containers in the household waste should be avoided.
- Dispose of the full container according to local requirements or as instructed by your healthcare provider.

Disposal of unused/expired medicines

The release of pharmaceuticals in the environment should be minimized. Medicines should not be disposed of via wastewater, and disposal through household waste should be avoided. Use established 'collection systems' if available at your location.

RECONSTITUTION

Tap vial gently to loosen powder prior to reconstitution.

For Intramuscular Use

Reconstitute Ceftriaxone Sodium for Injection BP powder with the appropriate diluent:

- Sterile Water for Injection
- 0.9% Sodium Chloride Injection
- 5% Dextrose Injection
- Bacteriostatic Water for Injection
- 1% Lidocaine Solution

Reconstitute as follows:

Regular Volume Reconstitution Table (I.M.)*			
Vial Size	**Volume to be Added to Vial mL**	**Approximate Available Volume mL**	**Approximate Average Concentration g/mL**
250 mg	0.9	1.0	0.25
500 mg	1.8	2.0	0.25
1.0 g	3.3	4.0	0.25
2.0 g	6.6	8.0	0.25

*Shake well until dissolved.

Low Volume Reconstitution Table (I.M.)*			
Vial Size	**Volume to be Added to Vial mL**	**Approximate Available Volume mL**	**Approximate Average Concentration g/mL**
250 mg, 500 mg	Not recommended for this vial size.		
1.0 g	2.2	2.8	0.35
2.0 g	4.4	5.6	0.35

*Shake well until dissolved.

NOTE: SOLUTIONS PREPARED FOR INTRAMUSCULAR USE OR ANY SOLUTION CONTAINING LIDOCAINE OR BACTERIOSTATIC WATER FOR INJECTION SHOULD NEVER BE ADMINISTERED INTRAVENOUSLY.

For Intravenous Use

- Reconstitute only with Sterile Water for Injection.

Reconstitute as follows:

Reconstitution Table (I.V.)**			
Vial Size	**Volume to be Added to Vial mL**	**Approximate Available Volume mL**	**Approximate Average Concentration g/mL**
250 mg	2.4	2.5	0.1
500 mg	4.8	5.0	0.1
1.0 g	9.6	10.1	0.1
2.0 g	19.2	20.5	0.1

**Shake well until dissolved. The prepared solution may be further diluted to the desired volume with any of the "Solutions for I.V. Infusion" listed below.

Solutions for I.V. Infusion

- 0.9% Sodium Chloride Injection
- 5% Dextrose Injection
- Dextrose and Sodium Chloride Injection

Pharmacy Bulk Vial Reconstitution for Preparation of Intravenous Infusion Solutions

The closure of the pharmacy bulk vial shall be penetrated only one time after reconstitution, using a suitable sterile transfer device or dispensing set which allows measured dispensing for the contents.

Reconstitution Table for Bulk Pharmacy Vial			
Vial Size	**Volume to be Added to Vial mL**	**Approximate Available Volume mL**	**Approximate Average Concentration g/mL**
10 g	95	101	0.1

Shake well until dissolved. Withdraw the required amount and dilute with one of the "Solutions for I.V. Infusion". Any unused solution remaining within a period of 8 hours should be discarded.

Stability and Storage Recommendations

Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium) sterile powder should be stored at a controlled room temperature (between 15 and 30°C) and protected from light. Ceftriaxone Sodium for Injection BP should be stored in its original packaging.

Reconstituted Solutions – Stability and Storage Recommendations

1. For Intramuscular Use: Solutions should be reconstituted immediately before use. If storage is required, these solutions may be stored under refrigeration and should be used within 48 hours.
2. For I.V. Bolus Injection (without further dilution): Reconstituted solutions should be administered within 24 hours when stored at room temperature and within 72 hours when refrigerated (2-8°C).
3. For I.V. Infusion:
   Further diluted reconstituted solutions should be administered within 24 hours when stored at room temperature.
   a) Solutions further diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection, or with 5% Dextrose Injection should be administered within 72 hours when stored under refrigeration (2-8°C).
   b) Solutions further diluted with Dextrose and Sodium Chloride Injection as diluent should not be refrigerated. These solutions are not physically compatible when refrigerated.
4. Extended Use of Intravenous Admixtures:
   Although intravenous admixtures may often be physically and chemically stable for longer periods, DUE TO MICROBIOLOGICAL CONSIDERATIONS, THEY ARE USUALLY RECOMMENDED FOR USE WITHIN A MAXIMUM OF 24 HOURS AT ROOM TEMPERATURE OR 72 HOURS WHEN REFRIGERATED (2-8°C).
   WARNING: As with all parenteral drug products, intravenous admixtures should be visually inspected prior to administration, whenever solution and container permit. Solutions showing any evidence of haziness or cloudiness, particulate matter, precipitation, discolouration or leakage should not be used.
5. Frozen I.V. Infusion Solutions:
   Hospitals and institutions that have recognized admixture programs and use validated aseptic techniques for preparation of intravenous solutions may freeze and store Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium) I.V. infusion solutions when prepared in accordance with the following instructions.
   I.V. infusion solutions prepared from reconstituted Ceftriaxone Sodium for Injection BP further diluted with 5% Dextrose Injection or 0.9% Sodium Chloride Injection, in flexible polyvinylchloride infusion containers, in concentrations up to 40 mg ceftriaxone per mL, may be stored at –10 to –20°C for periods up to three months.
   The frozen solutions should be thawed in a refrigerator (2-8°C) overnight and should subsequently be used within 24 hours when stored at room temperature or seven days when stored under refrigeration (2-8°C).
   After thawing, check for leaks by squeezing the bag firmly. If leaks are found, discard the container as sterility may be impaired. Do not use unless the solution is clear and seals/outlet ports are intact. Ceftriaxone solutions range from light yellow to amber in colour. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration whenever the solution and container permit.
   DO NOT REFREEZE the previously frozen ceftriaxone I.V. infusion solutions.

Incompatibility:

Ceftriaxone Sodium for Injection BP should not be added to solutions containing calcium such as Hartmann's solution and Ringer's solution (see CONTRAINDICATIONS and WARNINGS).

Ceftriaxone Sodium for Injection BP should not be physically mixed with other antimicrobial agents, vancomycin, amsacrine, or fluconazole.

Ceftriaxone Sodium for Injection BP should not be added to blood products, protein hydrolysates or amino acids.

Availability of Dosage Forms:

1. Ceftriaxone Sodium for Injection BP (ceftriaxone sodium) vials contain sterile ceftriaxone sodium powder equivalent to 250 mg, 500 mg, 1 g, and 2 g ceftriaxone. The 250 mg and 500 mg sizes are available in 15 mL glass vials, the 1 g size in 15 mL and 50 mL glass vials, and the 2 g size in 20 mL and 50 mL glass vials.
2. Ceftriaxone Sodium for Injection BP Pharmacy Bulk vials containing sterile powder equivalent to 10 g ceftriaxone (not for direct administration). The availability of the pharmacy bulk vial is restricted to hospitals with a recognized intravenous admixture programme.

All Ceftriaxone Sodium for Injection BP vials are available in cartons containing either 1 vial or 10 vials.

SteriMax Inc.
Oakville, ON L6H 6R4
1-800-881-3550
www.sterimaxinc.com

IIAA000.04

Pr CEFTRIAXONE SODIQUE POUR INJECTION BP

(ceftriaxone sodique stérile)

250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g et 10 g de ceftriaxone par fiole

Antibiotique

MODE D'ACTION

Les études *in vitro* indiquent que l'action bactéricide de la ceftriaxone résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. Dans le cas d'*E.coli,* la ceftriaxone a montré une affinité élevée pour les protéines fixatrices de pénicillines (PBP) 1a et 3 et une affinité moyenne pour les PBP 1b et 2. Dans le cas de *H. influenzae,* l'affinité la plus élevée a été observée à l'égard des PBP 4 et PLP 5. L'affinité de liaison à la PBP 4 tétait 35 fois supérieure à l'affinité pour la PBP 3, 10 fois supérieure à l'affinité pour la PBP 2 et environ 100 fois supérieure à l'affinité pour la PBP 1. Les modifications morphologiques résultant de cette liaison comprennent la formation de filaments ou l'épaississement des cloisons et des parois cellulaires et, finalement, la lyse cellulaire.

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

Traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des souches sensibles des micro-organismes indiqués :

Infections des voies respiratoires inférieures causées par *E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae* et des espèces de Klebsiella, *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* et des espèces de *Streptococcus* (à l'exception des entérocoques).

Infections urinaires (avec ou sans complications) causées par *E. coli,* des espèces de Klebsiella, *P. mirabilis* et *P. vulgaris.*

Septicémie bactérienne causée par *E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae, Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* (à l'exception des entérocoques).

Infections de la peau et des structures cutanées causées par *K. pneumoniae* et des espèces de Klebsiella, *P.mirabilis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* et des espèces de *Streptococcus* (à l'exception des entérocoques).

Infections osseuses et articulaires causées par *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* et des espèces de *Streptococcus* (à l'exception des entérocoques).

Infections intra-abdominales causées par *E. coli* et *K. pneumoniae.*

Méningite causée par *H. influenzae, N. meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae.* Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) ne devrait pas être utilisée pour le traitement de la méningite causée par *L. monocytogenes.*

Gonorrhée (cervicale/urétrale, pharyngée et rectale) sans complications) causée par *N. gonorrhoeae* (souches productrices de pénicillinase et souches non productrices de pénicillinase).

Tests de sensibilité : Des échantillons pour culture bactériologique doivent être prélevés avant le début du traitement afin d'identifier les micro-organismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ceftriaxone. Le traitement peut être instauré avant que les résultats des tests de sensibilité soient connus. Toutefois, une modification du traitement peut s'avérer nécessaire une fois ces résultats obtenus.

Prophylaxie : L'administration préopératoire d'une dose unique de 1 g de Ceftriaxone sodique pour injection BP peut réduire l'incidence des infections postopératoires chez les patients devant subir une hystérectomie abdominale ou vaginale, un pontage aorto-coronarien ou chez les patients à risque d'infection devant subir une chirurgie des voies biliaires. En présence de signes d'infections postopératoires, des échantillons doivent être prélevés et mis en culture pour permettre d'identifier les micro-organismes responsables de l'infection et d'instaurer un traitement approprié.

CONTRE-INDICATIONS

Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) est contre-indiquée dans les cas connus d'hypersensibilité à la ceftriaxone sodique ou à toute autre composante du contenant, à d'autres céphalosporines ou aux pénicillines (voir **MISES EN GARDE**).

Les nouveau-nés atteints d'hyperbilirubinémie et les bébés nés avant terme ne doivent pas être traités par la ceftriaxone. Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déloger la bilirubine de son site de liaison sur l'albumine sérique, entraînant ainsi un risque d'encéphalopathie bilirubinique chez ces patients (voir **PRÉCAUTIONS**).

Ceftriaxone sodique pour injection BP est contre-indiquée chez les nouveau-nés (âgés de ≤ 28 jours) qui ont besoin (ou pour qui le besoin est prévu) d'un traitement par des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium, telles que l'alimentation parentérale, en raison du risque de précipitation de ceftriaxone calcique (voir **MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

MISES EN GARDE

Hypersensibilité

L'administration de Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) nécessite un interrogatoire préalable minutieux concernant les antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftriaxone et aux autres céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres allergènes. Ceftriaxone sodique pour injection BP doit être administré avec précaution chez tout patient ayant manifesté une forme quelconque d'allergie, particulièrement aux médicaments. Comme pour les autres céphalosporines, des réactions anaphylactiques à l'issue mortelle ont été signalées, même si l'allergie du patient ou son exposition préalable aux médicament étaient inconnues. Ceftriaxone sodique pour injection BP doit être administré avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité de type I aux pénicillines. L'hypersensibilité croisée entre les antibiotiques de la class β-lactame a été amplement documentée et elle peut se manifester chez jusqu'à 10 % des patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline. La survenue de toute réaction allergique impose l'arrête de l'adiminstration de Ceftriaxone sodique pour injection BP et l'instauration d'un traitement approprié (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Anémie hémolytique

CEFTRIAXONE SODIQUE POUR INJECTION BP NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉE À DES PATIENTS QUI PRÉSENTENT DES ANTÉCÉDENTS D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ASSOCIÉE AUX CÉPHALOSPORINES, CAR LA RÉCURRENCE DE L'HÉMOLYSE EST BEAUCOUP PLUS GRAVE.

Une anémie hémolytique d'origine immunologique a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, y compris Ceftriaxone sodique pour injection BP. Des cas graves d'anémie hémolytique, comprenant des décès, ont été signalés tant chez les adultes que chez les enfants. Si un patient devient anémique à n'importe quel moment pendant l'administration de Ceftriaxone sodique pour injection BP ou dans les 2 à 3 semaines qui suivent, un diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et le traitement doit être arrêté jusqu'à détermination de l'étiologie.

Les patients qui reçoivent des traitements prolongés ou fréquents par Ceftriaxone sodique pour injection BP peuvent bénéficier d'une surveillance périodique visant à déceler les signes et les symptômes d'anémie hémolytique, y compris la mesure des paramètres hématologiques ou la détection des anticorps d'origine médicamenteuse, le cas échéant (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Maladie associée à *Clostridium difficile*

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée lors de l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris Ceftriaxone sodique pour injection BP. La gravité de la MACD peut varier de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactérien peut modifier la flore normale du côlon et favoriser une croissance excessive de *Clostridium difficile. Clostridium difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la MACD. La MACD peut causer une morbidité et une mortalité importantes. La MACD peut s'avérer réfractaire aux traitements antimicrobiens.

En cas de MACD soupçonnée ou confirmée, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées. Les cas d'intensité légère de MACD réagissent généralement à l'arrêt des agents antibactériens qui ne ciblent pas *Clostridium difficile.* Les cas modérés à graves doivent être traités, selon le cas, par l'administration de liquides et d'électrolytes, par une supplémentation en protéines et par un traitement antibactérien, avéré efficace sur le plan clinique, contre Clostridium difficile. Une évaluation chirurgicale doit avoir lieu selon les indications cliniques, car une intervention chirurgicale pourrait s'avérer nécessaire dans certains cas plus graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Interaction avec les produits contenant du calcium

Ne pas utiliser de solvants contenant du calcium, tels que la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, pour reconstituer Ceftriaxone sodique pour injection BP ou pour diluer davantage une fiole reconstituée en vue de l'administration intraveineuse, car un précipité pourrait se former. La formation de précipités de ceftriaxone calcique peut également se produire lorsque Ceftriaxone sodique pour injection BP est mélangée à des solutions contenant du calcium dans la même ligne intraveineuse. Ceftriaxone sodique pour injection BP ne peut pas être administrée en même temps que des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium, telles que l'alimentation parentérale par un raccord en Y. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, Ceftriaxone sodique pour injection BP et les solutions contenant du calcium peuvent être administrées consécutivement l'une après l'autre si les tubulures de perfusion sont rincées à fond, entre les perfusions, avec un liquide compatible. Les études *in vitro* réalisées avec du plasma d'adulte et du plasma de nouveau-né issu du sang du cordon ombilical ont démontré que les nouveau-nés présentaient un risque plus élevé de formation de précipités de ceftriaxone calcique (voir **CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Bien que des cas de formation d'un précipité de ceftriaxone calcique au niveau intra-vasculaire n'aient été signalés que chez des patients nouveau-nés traités par de la ceftriaxone et des produits intraveineux contenant du calcium, on doit tout de même user de prudence pendant le traitement par voie intraveineuse (voir **INCOMPATIBILITÉ**).

Des anomalies ont été observées dans les échographies de la vésicule biliaire chez les patients traités par Ceftriaxone sodique pour injection BP; certains de ces patients présentaient également des symptômes de maladies vésiculaires. Ces anomalies sont visibles à l'échographie sous forme d'un écho sans ombre acoustique, évoquant la présence d'une boue biliaire, ou d'un écho avec ombre acoustique pouvant être interprété à tort comme des calculs biliaires. La nature chimique des substances détectées par échographie a été identifiée comme étant essentiellement un sel de ceftriaxone calcique. Cet état semble transitoire et réversible après l'arrêt du traitement par Ceftriaxone sodique pour injection BP et l'instauration d'un traitement conservateur. L'administration de Ceftriaxone sodique pour injection BP doit donc être arrêtée chez les patients développant des signes et des symptômes évocateurs d'un trouble de la vésicule biliaire ou chez ceux qui présentent les anomalies échographiques décrites ci-dessus. On ne connaît pas les effets d'un trouble de la vésicule biliaire préexistante.

De rares cas de pancréatite, possiblement causés par une obstruction des canaux biliaires, ont été signalés chez des patients traités par Ceftriaxone sodique pour injection BP. La plupart des patients présentaient des facteurs de risque de stase biliaire et de boue biliaire comme, par exemple, avant un traitement important, en présence d'une maladie grave et chez des patients recevant une nutrition parentérale totale. On ne peut pas écarter la possibilité qu'une précipitation biliaire liée à Ceftriaxone sodique pour injection BP soit un élément déclencheur ou un cofacteur.

La ceftriaxone peut provoquer une lithiase rénale par la formation de précipités de ceftriaxonate calcique. Avant d'utiliser ce produit chez des sujets atteints d'hypercalciurie ou ayant des antécédents de lithiase rénale, il faut s'assurer que les avantages l'emportent sur les risques associés au traitement. De très rares cas de néphrolithiase (précipitation rénale) ont été signalés, le plus souvent chez des enfants âgés de plus de 3 ans qui ont été traités soit par des doses quotidiennes élevées (par ex., ≥ 80 mg/kg/jour), soit par des doses totales supérieures à 10 grammes, et qui présentaient d'autres facteurs de risque (par ex., restrictions liquidiennes, alitement, etc.). Cette réaction peut être symptomatique, peut entraîner l'insuffisance rénale et semble être réversible à l'arrêt du traitement par Ceftriaxone sodique pour injection BP.

La recherche, par échographie, de boue biliaire ou de lithiase rénale est recommandée en présence de douleurs à l'hypocondre ou à l'abdomen du côté droit. On doit interrompre le traitement par Ceftriaxone sodique pour injection BP jusqu'à la disparition des signes et des symptômes.

PRÉCAUTIONS

Générales

Dans de rares cas, des variations dans le temps de Quick (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**) et une hypoprothrombinémie ont été observées chez des patients traités par Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique). Pour les patients chez qui la synthèse de la vitamine K est entravée ou chez qui les réserves en vitamine K sont faibles (par ex., maladie hépatique chronique et malnutrition), il pourrait convenir de surveiller les paramètres d'hématologie et de coagulation pendant le traitement par Ceftriaxone sodique pour injection BP. L'administration de la vitamine K (10 mg par semaine) peut s'avérer nécessaire s'il y a allongement du temps de Quick avant ou pendant le traitement.

L'emploi prolongé de Ceftriaxone sodique pour injection BP peut entraîner la croissance excessive de micro-organismes non sensibles et de micro-organismes initialement sensibles au médicament. Au cours des essais cliniques, l'émergence de micro-organismes résistants pendant l'administration de la ceftriaxone sodique a été observée chez 6 % des 94 patients infectés par P. aeruginosa, 33 % des 3 patients infectés par des espèces de *Citrobacter* et 10 % des 10 patients infectés par des espèces d'*Enterobacter.* En cas de surinfection, des mesures adéquates doivent être prises.

Ceftriaxone sodique pour injection BP doit être administrée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale, particulièrement de colite.

Insuffisance rénale et hépatique

Bien que des élévations transitoires d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique aient été observées au cours d'études cliniques, aucune preuve n'indique que Ceftriaxone sodique pour injection BP, administrée seule, soit néphrotoxique.

En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), une surveillance périodique des concentrations sériques de ceftriaxone est recommandée. La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 2 g. Dans les cas graves d'insuffisance rénale, accompagnée d'une insuffisance hépatique avérée importante sur le plan clinique, une surveillance étroite des concentrations sériques de ceftriaxone, à intervalles réguliers, est recommandée. Si des signes d'accumulation sont observés, la posologie doit être réduite en conséquence.

Interactions

Les interactions entre Ceftriaxone sodique pour injection BP et d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'évaluations complètes.

Grossesse

L'innocuité de Ceftriaxone sodique pour injection BP dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'a pas été établie. Ceftriaxone sodique pour injection BP ne devrait être utilisée pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou la mère. On a détecté de la ceftriaxone dans le sang du cordon ombilical, le liquide amniotique et le placenta. À l'accouchement, une heure après l'administration i.v. d'une dose de 2 g de ceftriaxone sodique, la concentration moyenne de la ceftriaxone dans le sérum maternel, le sérum du cordon ombilical, le liquide amniotique et le placenta était respectivement de 106 ± 40 µg/mL, 19,5 ± 11,5 µg/mL, 3,8 ± 3,2 µg/mL et 20,9 ± 4,4 µg/g.

Allaitement

La ceftriaxone passe dans le lait maternel en faibles concentrations (par ex., les concentrations maximales du médicament total dans le lait se situaient entre 0,45 et 0,65 µg/mL, environ 5 heures après l'administration i.v. ou i.m. d'une dose de 1 g). Comme on ignore l'importance clinique de ce phénomène, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Ceftriaxone sodique pour injection BP à des femmes qui allaitent.

Nouveau-nés

L'innocuité de Ceftriaxone sodique pour injection BP chez les nouveau-nés (de la naissance à l'âge d'un mois) n'a pas été établie. Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déloger la bilirubine de l'albumine sérique. Ceftriaxone sodique pour injection BP ne doit pas être administrée à des nouveau-nés (en particulier, à des nouveau-nés prématurés), qui présentent un risque d'encéphalopathie bilirubinique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgés

L'élimination de la ceftriaxone peut être réduite chez les personnes âgées probablement à cause d'une insuffisance, à la fois, de la fonction rénale et de la fonction hépatique.

Interactions entre le médicament et les tests de laboratoire

La ceftriaxone peut interférer avec les déterminations de glucose dans l'urine effectuée au moyen du test de réduction du cuivre (Clinitest), mais non avec celles effectuées au moyen du test utilisant la glucose-oxydase (Diastix ou Tes Tape). Chez les patients traités par Ceftriaxone sodique pour injection BP, le test de Coombs donne rarement de faux-positifs. Avec Ceftriaxone sodique pour injection BP, tout comme avec les autres antibiotiques, les résultats des tests pour la galactosémie peuvent être faussement positifs.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivantes ont été observées au cours des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation :

Manifestations cliniques indésirables

Dermatologiques : Éruption cutanée (1,3 %); exanthème, dermatite allergique et prurit (0,1 à 1,0 %); urticaire (rapports de post-commercialisation). On a également signalé des cas isolés de effets indésirables cutanées graves (érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell [nécrolyse épidermique toxique]).

Hématologiques : Anémie (0,1 à 1,0 %) ; anémie hémolytique auto-immune et maladie sérique (< 0,1 %); anémie hémolytique immunologique (rapports de post-commercialisation – voir **MISES EN GARDE** pour obtenir plus de renseignements sur l'anémie hémolytique); granulocytopénie (rapports de post-commercialisation). Des cas isolés d'agranulocytose (< 500/mm^3) ont été signalés, pour la plupart après 10 jours de traitement et une dose totale de 20 g ou plus.

Hépatiques : Ictère, rapports d'ombres décelées par échographie évoquant la présence de précipités dans la vésicule biliaire chez des patients asymptomatiques et symptomatiques et rapports de boue biliaire (< 0,1 %).

Génito-urinaires : Candidose et vaginite (0,1 à 1,0 %); oligurie et néphrolithiase (rapports de post-commercialisation).

Gastro-intestinaux : Diarrhée (3,3 %); nausées, vomissements, dysgueusie et douleurs gastriques (0,1 à 1,0 %); douleurs abdominales, colite, flatulence, dyspepsie, colite pseudomembraneuse et stomatite (< 0,1 %); glossite (rapports de post-commercialisation).

Neurologiques : Étourdissements et céphalées (0,1 à 1,0 %); ataxie et paresthésie (< 0,1 %).

Divers : Fièvre, frissons, diaphorèse, malaise, langue brûlante, bouffées vasomotrices, œdème et choc anaphylactique (0,1 à 1,0 %); bronchospasmes, palpitations et épistaxis (< 0,1 %); œdème glottique/laryngé (rapports de post-commercialisation).

Réactions locales au point d'injection : Douleur (9,4 %)[a], induration et sensibilité (1 à 2 %); réactions phlébitiques (0,1 à 1,0 %); thrombophlébite (< 0,1 %).

[a] La douleur ressentie lors de l'injection intramusculaire est habituellement légère et moins fréquente lorsque le médicament est administré dans une solution stérile à 1 % de lidocaïne.

Anomalies dans les valeurs de laboratoire

Hématologiques : Éosinophilie (4,6 %), thrombocytose (5,1 %), leucopénie (2,0 %); neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie, augmentation ou diminution de l'hématocrite, allongement du temps de Quick et baisse du taux d'hémoglobine (0,1 à 1,0 %); leucocytose, lymphocytose, monocytose, basophilie et abaissement du temps de Quick (< 0,1 %). (Renseignements sur les variations du temps de Quick : voir **PRÉCAUTIONS**.)

Hépatiques : Augmentation des taux d'ASAT (SGOT) (4,0 %)[b] et d'ALAT (SGPT) (4,8 %)[b], augmentation de la phosphatase alcaline (1,0 %); augmentation de la bilirubine (0,1 à 1,0 %).

Urinaires : Augmentation de l'azote uréique sanguin (1,1 %)[c]; augmentation de la créatinine, érythrocyturie, protéinurie et présence de cylindres urinaires (0,1 à 1,0 %); glycosurie (< 0,1 %).

[b] Incidence supérieure chez les enfants de moins d'un an.

[c] Incidence supérieure chez les enfants de moins d'un an et les adultes de plus de 50 ans.

Effets indésirables associées au médicament après sa commercialisation

On a rapporté peu de cas mortels où une substance cristalline a été observée dans les poumons et les reins lors de l'autopsie chez les nouveau-nés ayant reçu de la ceftriaxone sodique et des liquides contenant du calcium. Dans certains cas, la même tubulure de perfusion intraveineuse a été utilisée tant pour la ceftriaxone sodique que pour les liquides contenant du calcium, et dans d'autres cas, un précipité a été observé dans la tubulure de perfusion intraveineuse. Le décès d'un nouveau-né a été constaté à qui de la ceftriaxone sodique et des liquides contenant du calcium avaient été administrés à différents moments, par différentes lignes intraveineuses; aucune substance cristalline n'a été observée chez ce nouveau-né à l'autopsie. Des cas semblables n'ont été signalés que chez des patients nouveau-nés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose suspectée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre localité.

Des ombres échographiques évoquant la présence de précipités dans les reins, accompagnés d'un précipité de ceftriaxone calcique dans l'urine, ont été observées chez un patient ayant reçu Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) à la dose de 10 g/jour (2,5 fois la dose maximale recommandée). Aucun autre cas de surdosage n'a été signalé jusqu'à maintenant en rapport avec Ceftriaxone sodique pour injection BP. Aucune information précise sur les symptômes ou le traitement n'est disponible. Une concentration sérique excessive de ceftriaxone ne peut pas être réduite par hémodialyse ou par dialyse péritonéale. Le traitement devrait être symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire après reconstitution.

La posologie et la voie d'administration doivent être déterminées en fonction de la gravité de l'infection, de la sensibilité des micro-organismes responsables de l'infection et de l'état de santé du patient. On doit avoir recours à la voie intraveineuse chez les patients atteints de septicémie ou d'autres infections graves ou menaçant le pronostic vital.

Posologie

Adultes

Type d'infection	Voie d'administration	Dose	Fréquence	Dose quotidienne totale
Infections modérées et sévères	i.v. ou i.m.	1 ou 2 g	toutes les 24 h	1 ou 2 g
		0,5 ou 1 g	toutes les 12 h	1 ou 2 g
Peu d'essais ont été faits avec des posologies quotidiennes de 3 à 4 g administrées en une dose unique ou en deux doses fractionnées égales. La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 4 g.				
Gonorrhée sans complications	i.m.	250 mg	Dose unique	—

Nourrissons et enfants (âgés d'un mois à 12 ans)

Type d'infection	Voie d'administration	Dose	Fréquence	Dose quotidienne totale
Infections diverses graves	i.v. ou i.m.	25 ou 37,5 mg/kg	toutes les 12 h	50 ou 75 mg/kg
La posologie quotidienne totale ne devrait pas dépasser 2 g. Si le poids corporel est de 50 kg ou plus, utiliser la posologie pour adultes.				
Méningite	i.v. ou i.m.	50 mg/kg*	toutes les 12 h	100 mg/kg
* Avec ou sans dose d'attaque de 75 mg/kg. La posologie quotidienne totale ne devrait pas dépasser 4 g.				

À l'exception de la gonorrhée, qui est traitée par une dose unique, l'administration de Ceftriaxone sodique pour injection BP devrait se poursuivre pendant un minimum de 48 à 72 heures après la défervescence ou après l'observation de signes d'éradication bactérienne, ce qui se produit habituellement après 4 à 14 jours. Dans le cas des infections des os et des articulations, la durée moyenne du traitement pendant les essais cliniques était de 6 semaines, variant de 1 à 13 semaines, selon la gravité de l'infection.

Pour les infections causées par des streptocoques bêta-hémolytiques, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours. La durée moyenne du traitement pour les infections associées à des streptocoques bêta-hémolytiques au cours des essais cliniques était de 2 semaines, variant de 1 à 5 semaines, compte tenu du foyer de la gravité et du foyer de l'infection.

Prophylaxie (hystérectomie vaginale ou abdominale, pontage aorto-coronarien, chirurgie des voies biliaires) : Pour une utilisation préopératoire comme prophylaxie avant une hystérectomie vaginale ou abdominale, un pontage aorto-coronarien ou une chirurgie des voies biliaires chez des patients à risque d'infection, on recommande une dose unique de 1 g administrée 1/2 à 2 heures avant l'intervention chirurgicale.

Atteinte de la fonction rénale et/ou hépatique : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie si la fonction hépatique est intacte. En cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), une surveillance périodique des concentrations sériques de ceftriaxone est recommandée. La posologie quotidienne doit être limitée à 2 g ou moins. Chez les patients présentant une atteinte hépatique, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie si la fonction rénale est intacte. En cas d'une insuffisance rénale et d'une insuffisance hépatique coexistantes, importantes sur le plan clinique, on recommande une surveillance étroite des concentrations sériques de ceftriaxone, à intervalles réguliers. S'il y a signe d'accumulation, la posologie doit être réduite en conséquence.

Administration

Intramusculaire : La solution reconstituée de Ceftriaxone sodique pour injection BP doit être administrée par injection, en profondeur, dans le muscle fessier. Il est recommandé de ne pas injecter plus de 1 g au même endroit. La douleur ressentie lors de l'injection intramusculaire est généralement légère et moins fréquente lorsque Ceftriaxone sodique pour injection BP est administré dans une solution stérile à 1 % de lidocaïne.

Injection intraveineuse (bolus) : La solution reconstituée doit être administrée sur une période d'environ 5 minutes. Si le raccord distal d'une trousse à injection intraveineuse est utilisé, interrompre l'écoulement du liquide primaire, injecter la solution reconstituée de Ceftriaxone sodique pour injection BP, puis reprendre la solution primaire et ce, afin d'éviter le mélange avec la solution primaire et les incompatibilités possibles.

Perfusion intraveineuse de courte durée : La solution intraveineuse diluée doit être administrée sur une période de 10 à 15 minutes chez les nourrissons et les enfants, et de 20 à 30 minutes chez les adultes.

REMARQUE : La solution de Ceftriaxone sodique pour injection BP ne doit pas être mélangée physiquement avec les antibiotiques de la famille des aminoglycosides, ni administrée au même endroit pour éviter le risque d'incompatibilités chimiques. Des cas d'incompatibilités physiques sont également décrits dans la littérature médicale entre la ceftriaxone et la vancomycine, l'amsacrine ou le fluconazole.

Ne pas utiliser de solvants contenant du calcium, tels que la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, pour reconstituer Ceftriaxone sodique pour injection BP ou pour diluer davantage une fiole reconstituée en vue de l'administration intraveineuse, car un précipité pourrait se former. La formation de précipités de ceftriaxone calcique peut également se produire lorsque Ceftriaxone sodique pour injection BP est mélangée à des solutions contenant du calcium dans la même ligne intraveineuse. Ceftriaxone sodique pour injection BP ne peut pas être administrée en même temps que des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium, telles que l'alimentation parentérale par un raccord en Y. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, Ceftriaxone sodique pour injection BP et les solutions contenant du calcium peuvent être administrées consécutivement l'une après l'autre si les tubulures de perfusion sont rincées à fond, entre les perfusions, avec un liquide compatible (voir **CONTRE-INDICATIONS ET MISES EN GARDE**).

Aucun cas d'interaction n'a été signalé entre la ceftriaxone et les produits contenant du calcium administrés par voie orale, ni entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et les produits contenant du calcium (administrés par voie intraveineuse ou orale).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination des seringues / objets pointus et tranchants

Les éléments suivants relatifs à l'utilisation et à l'élimination des seringues et d'autres objets pointus et tranchants à usage médical doivent être respectés à la lettre :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Placez toutes les aiguilles et les seringues utilisées dans un contenant pour objets pointus et tranchants (contenant jetable imperforable).
- Gardez ce contenant hors de la portée des enfants.
- Éviter de jeter le contenant d'objets pointus et tranchants dans les ordures ménagères.
- Jetez le contenant plein conformément aux exigences locales ou selon les instructions de votre professionnel de la santé.

Élimination des médicaments inutilisés / périmés

Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisé. Les médicaments ne doivent être jetés ni dans les eaux usées, ni dans les ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de collecte » établis, s'ils sont disponibles dans votre localité.

RECONSTITUTION

Tapoter doucement sur la fiole pour détacher la poudre avant reconstitution.

Pour utilisation intramusculaire

Dissoudre la poudre de Ceftriaxone sodique pour injection BP dans le solvant approprié :

- Eau stérile pour injection
- Chlorure de sodium à 0,9 % injectable
- Dextrose à 5 % injectable
- Eau bactériostatique pour injection
- Solution à 1 % de lidocaïne

Reconstituer de la façon suivante :

Reconstitution, volume ordinaire (i.m.)*			
Contenu de la fiole	Volume à ajouter à la fiole, mL	Volume dipsonible approximatif, mL	Concentration moyenne approximative, g/mL
250 mg	0,9	1,0	0,25
500 mg	1,8	2,0	0,25
1,0 g	3,3	4,0	0,25
2,0 g	6,6	8,0	0,25

Bien agiter jusqu'à dissolution

Reconstitution, volume réduit (i.m.)*			
Contenu de la fiole	Volume à ajouter à la fiole, mL	Volume dipsonible approximatif, mL	Concentration moyenne approximative, g/mL
250 mg, 500 mg	Non recommandé pour cette quantité		
1,0 g	2,2	2,8	0,35
2,0 g	4,4	5,6	0,35

*Bien agiter jusqu'à dissolution.

REMARQUE : LES SOLUTIONS PRÉPARÉES POUR UTILISATION INTRAMUSCULAIRE OU TOUTE SOLUTION CONTENANT DE LA LIDOCAÏNE OU DE L'EAU BACTÉRIOSTATIQUE POUR INJECTION NE DOIVENT JAMAIS ÊTRE ADMINISTRÉES PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

Pour utilisation intraveineuse

- Reconstituer uniquement avec de l'eau stérile pour injection.

Reconstituer de la façon suivante :

Reconstitution (i.v.)**			
Contenu de la fiole	Volume à ajouter à la fiole, mL	Volume dipsonible approximatif, mL	Concentration moyenne approximative, g/mL
250 mg	2,4	2,5	0,1
500 mg	4,8	5,0	0,1
1,0 g	9,6	10,1	0,1
2,0 g	19,2	20,5	0,1

**Bien agiter jusqu'à dissolution complète. On peut diluer la solution au volume souhaité en y ajoutant l'une des « solutions pour perfusion intraveineuse » indiquées ci-après.

Solutions pour perfusion intraveineuse

- Chlorure de sodium à 0,9 % injectable
- Dextrose à 5 % injectable
- Dextrose et chlorure de sodium injectables

Reconstitution du contenu de la fiole grand format pour pharmacie :

On ne doit perforer le bouchon de la fiole grand format pour pharmacie qu'une seule fois après reconstitution. On doit utiliser un dispositif de transfert ou de distribution stérile convenable permettant de distribuer des quantités mesurées du contenu.

Reconstitution du contenu de la fiole grand format pour pharmacie			
Contenu de la fiole	Volume à ajouter à la fiole, mL	Volume dipsonible approximatif, mL	Concentration moyenne approximative, g/mL
10 g	95	101	0,1

Bien agiter jusqu'à dissolution. Extraire le volume requis et diluer dans l'une des « solutions pour perfusion intraveineuse ». Jeter toute solution non utilisée dans un délai de 8 heures.

Recommandations relatives à la stabilité et à l'entreposage

La poudre stérile Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) doit être conservée à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière. Ceftriaxone sodique pour injection BP doit être conservée dans son emballage d'origine.

Solutions reconstituées : stabilité et recommandations de conservation

1. Pour utilisation intramusculaire :
   Les solutions doivent être reconstituées immédiatement avant d'être utilisées. S'il est nécessaire d'entreposer les solutions, celles-ci doivent être réfrigérées et utilisées dans un délai de 48 heures.
2. Pour injection intraveineuse en bolus (sans dilution) :
   Les solutions reconstituées doivent être administrées dans un délai de 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante et de 72 heures si elles sont réfrigérées (2 à 8 °C).
3. Pour perfusion intraveineuse :
   Les solutions diluées doivent être administrées dans un délai de 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante.
   a) Les solutions qui sont diluées soit dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable, soit dans du dextrose à 5 % injectable doivent être administrées dans un délai de 72 heures si elles sont réfrigérées (2 à 8 °C).
   b) Les solutions qui sont diluées dans un mélange de dextrose et de chlorure de sodium injectables ne doivent pas être réfrigérées, car ces solutions ne sont pas compatibles physiquement lorsqu'elles sont réfrigérées.
4. Prolongation du temps de conservation des mélanges intraveineux :
   Même si les mélanges intraveineux peuvent souvent demeurer stables physiquement et chimiquement pendant des périodes prolongées, POUR DES RAISONS D'ORDRE MICROBIOLOGIQUE, ON RECOMMANDE HABITUELLEMENT DE LES UTILISER DANS UN DÉLAI MAXIMAL DE 24 HEURES LORSQU'ILS SONT CONSERVÉS À LA TEMPÉRATURE AMBIANTE OU DE 72 HEURES LORSQU'ILS SONT RÉFRIGÉRÉS (2 à 8 °C).

MISE EN GARDE : Comme pour tous les médicaments pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner les mélanges intraveineux avant leur administration. . Les solutions qui présentent un aspect trouble, des particules, un changement de couleur, des signes de précipitation ou de fuite ne doivent pas être utilisées.

5. Congélation des solutions pour perfusion intraveineuse :
   Les hôpitaux et les établissements qui disposent d'un programme reconnu de préparation des additifs aux solutés et qui utilisent des techniques aseptiques validées pour la préparation des solutions intraveineuses peuvent congeler et conserver les solutions pour perfusion intraveineuse Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) lorsque celles-ci sont préparées conformément aux instructions suivantes.

   Les solutions pour perfusion I.V. préparées avec les solutions reconstituées de Ceftriaxone sodique pour injection BP, puis diluées dans du dextrose à 5 % injectable ou du chlorure de sodium à 0,9 % injectable, dans des contenants flexibles de chlorure de polyvinyle, à des concentrations ne dépassant pas 40 mg de ceftriaxone par mL, peuvent être entreposées entre –10 et –20 °C pendant une période maximale de trois mois.

   Les solutions congelées devraient être décongelées dans le réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant la nuit, puis utilisées dans un délai de 24 heures lorsqu'elles sont conservées à la température ambiante ou dans un délai de 7 jours lorsqu'elles sont conservées au réfrigérateur (2 à 8 °C).

   Après décongélation, on doit vérifier l'absence de fuite en pressant fermement sur le sac. S'il y a fuite, il faut jeter le sac car la stérilité de la solution n'est plus garantie. On peut utiliser la solution uniquement si elle est limpide et si le sac est étanche (orifice intact). La couleur des solutions de ceftriaxone va du jaune pâle à l'ambre. Dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner les médicaments pour usage parentéral avant leur administration pour repérer toute présence de particules ou tout changement de couleur..

   NE PAS RECONGELER les solutions pour perfusion intraveineuse de ceftriaxone si elles ont déjà été congelées.

Incompatibilité :

Ne pas ajouter Ceftriaxone sodique pour injection BP aux solutions contenant du calcium, telles que la solution de Hartmann et la solution de Ringer (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Ceftriaxone sodique pour injection BP ne doit pas être mélangée physiquement avec d'autres agents antimicrobiens, la vancomycine, l'amsacrine ou le fluconazole.

Ceftriaxone sodique pour injection BP ne doit pas être ajouté à des produits sanguins, aux hydrolysats de protéines ni aux acides aminés.

Présentation des formes pharmaceutiques :

1. Les fioles de Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) contiennent de la poudre stérile de ceftriaxone sodique équivalant à 250 mg, à 500 mg, à 1 g et à 2 g de ceftriaxone. Les présentations de 250 mg et de 500 mg sont disponibles dans une fiole en verre de 15 mL, la présentation de 1 g dans une fiole en verre de 15 mL et de 50 mL et la présentation de 2 g dans une fiole en verre de 20 mL et de 50 mL.
2. Les fioles grand format pour pharmacie de Ceftriaxone sodique pour injection BP contiennent de la poudre stérile équivalant à 10 g de ceftriaxone (non pour administration directe). La disponibilité des fioles grand format pour pharmacie se limite aux hôpitaux qui disposent d'un programme reconnu de préparation des additifs aux solutés.

Toutes les fioles de Ceftriaxone sodique pour injection BP sont présentées dans des boîtes de 1 ou de 10 fioles.

Steri*Max* Inc.
Oakville, ON L6H 6R4
1-800-881-3550
www.sterimaxinc.com
IIAA000.04