

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX
PATIENTS

^{PR}Ceftriaxone pour injection USP

Flacons de 250 mg, de 1 g, de 2 g et de 10 g de ceftriaxone

(sous forme de ceftriaxone sodique)

Poudre stérile

Antibiotique

Pfizer Canada inc.
17300 autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

Date de révision :
9 novembre 2018

Fabriqué par :
Pfizer Healthcare India Pvt. Ltd
Irungattukottai - 602 105
Inde

Distribué par :
Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

N° de contrôle : 220666

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Ceftriaxone pour injection USP

**Flacons de 250 mg, de 1 g, de 2 g et de 10 g de ceftriaxone
(sous forme de ceftriaxone sodique)**

Poudre stérile

Antibiotique

ACTION

Des études *in vitro* indiquent que l'effet bactéricide de la ceftriaxone provient de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. En présence d'*E. coli*, la ceftriaxone a montré une forte affinité pour les PFP (protéines fixatrices de pénicilline) 1a et 3 ainsi qu'une affinité modérée pour les PFP 1b et 2. En présence d'*H. influenzae*, la plus forte affinité est notée avec les PFP 4 et 5. L'affinité de liaison à la PFP 4 était 35 fois supérieure à celle pour la PFP 3, dix fois supérieure à celle pour la PFP 2 et environ 100 fois supérieure à celle pour la PFP 1. Les modifications morphologiques qui découlent de cette liaison aux PFP comprennent la formation de filaments ou l'épaississement des cloisons et des parois cellulaires, suivi de la lyse de la bactérie.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La ceftriaxone est indiquée dans le traitement des infections suivantes, causées par les souches sensibles des microorganismes énumérés ci-dessous :

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

Infections urinaires (compliquées et non compliquées) causées par *E. coli*, les espèces *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 d'autres espèces *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et les espèces *Streptococcus* (à l'exception des entérocoques).

Infections osseuses et articulaires causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et d'autres espèces *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*. La ceftriaxone sodique ne doit pas être utilisée dans le traitement de la méningite due à *L. monocytogenes*.

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

Épreuves de sensibilité : Les échantillons devant faire l'objet de cultures bactériologiques doivent être prélevés avant le début du traitement afin de déceler les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ceftriaxone. Le traitement peut être instauré avant l'obtention des résultats des épreuves de sensibilité; toutefois, il est possible qu'il faille le modifier à l'obtention des résultats.

Prophylaxie : L'administration préopératoire d'une seule dose de 1 g de ceftriaxone sodique peut réduire la fréquence des infections postopératoires chez les personnes subissant une hystérectomie abdominale ou vaginale ou un pontage aortocoronarien et chez celles exposées à un risque d'infection qui doivent subir une chirurgie des voies biliaires. En présence de signes d'infection postopératoire, des échantillons doivent être prélevés et mis en culture afin de découvrir le ou les microorganismes responsables de l'infection et d'instaurer le traitement approprié.

Afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes et de préserver l'efficacité de Ceftriaxone pour injection USP et des autres antibactériens, Ceftriaxone pour injection USP ne doit être employé que pour le traitement des infections indubitablement ou très probablement causées par des bactéries sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'ajustement de l'antibiothérapie. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix d'un traitement empirique.

CONTRE-INDICATIONS

Ceftriaxone pour injection USP, est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à la ceftriaxone sodique ou à toute autre composante du contenant, à d'autres céphalosporines ou aux pénicillines (voir **MISES EN GARDE**).

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

Ceftriaxone pour injection USP, est contre-indiqué chez les nouveau-nés (de 28 jours ou moins) qui doivent (ou devront probablement) recevoir des solutions calciques par voie intraveineuse, y compris par perfusion continue (par exemple pour l'alimentation parentérale), en raison du risque de précipitation du sel calcique de la ceftriaxone (voir **MISES EN GARDE, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES ET PHARMACOLOGIE**).

MISES EN GARDE

Hypersensibilité

Avant d'administrer la ceftriaxone sodique, il faut bien s'informer sur les antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftriaxone et aux autres céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres allergènes. La prudence est de mise lorsqu'on administre Ceftriaxone pour injection USP aux patients ayant manifesté un type quelconque d'allergie, particulièrement aux médicaments. Comme pour les autres céphalosporines, des réactions anaphylactiques à l'issue mortelle ont été signalées, même en l'absence de réaction allergique ou d'exposition antérieures connues au médicament.

Ceftriaxone pour injection USP doit être administré avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité de type I aux pénicillines. L'hypersensibilité croisée entre les antibiotiques de la classe des β -lactamines a été amplement documentée et elle peut se manifester chez jusqu'à 10 % des patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline. En cas de réaction allergique, il faut arrêter l'administration de Ceftriaxone pour injection USP et instaurer le traitement approprié (voir CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Anémie hémolytique

NE PAS ADMINISTRER CEFTRIAZONE POUR INJECTION USP EN PRÉSENCE D'ANTÉCÉDENTS D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ASSOCIÉE AUX CÉPHALOSPORINES, CAR UNE HÉMOLYSE RÉCIDIVANTE EST BEAUCOUP PLUS GRAVE.

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, y compris la ceftriaxone. Des cas graves d'anémie hémolytique, même mortels, ont été signalés chez des adultes et des enfants. Si un patient développe une anémie pendant l'administration de la ceftriaxone ou dans les 2 à 3 semaines qui suivent, un diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines est à envisager, et le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que l'on détermine l'origine de cette anémie.

Les patients qui reçoivent de la ceftriaxone souvent ou pendant longtemps devraient faire l'objet d'une surveillance périodique des signes et des symptômes d'anémie hémolytique, notamment par une mesure des paramètres hématologiques ou des anticorps induits par le médicament, dans les cas appropriés (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Maladie associée à *Clostridium difficile*

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec l'emploi de nombreux agents antibactériens, y compris la ceftriaxone. Cette maladie se manifeste par des symptômes allant d'une légère diarrhée à la colite mortelle. Il est important d'envisager un tel diagnostic en présence de diarrhée, de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacolon

toxique ou de perforation du côlon, consécutifs à l'administration de tout antibactérien. La MACD a déjà été signalée plus de deux mois après l'administration d'antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens altère la flore normale du côlon, ce qui risque de favoriser la surpopulation de *Clostridium difficile*. Cette bactérie produit des toxines A et B, qui contribuent à l'évolution de la MACD. La MACD peut entraîner une morbidité et une mortalité considérables. Or, il arrive que la MACD soit réfractaire à l'antibiothérapie.

Lorsqu'un diagnostic de MACD est soupçonné ou confirmé, il faut prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers se résolvent habituellement après l'arrêt de l'antibiothérapie non dirigée contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, il y a lieu d'envisager une prise en charge hydro-électrolytique, des suppléments de protéines et une antibiothérapie par un agent cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Selon la pertinence clinique, une évaluation chirurgicale permettrait de déterminer si une intervention chirurgicale est nécessaire dans certains cas graves (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Interaction avec les produits contenant du calcium

Les solvants qui contiennent du calcium, comme les solutions de Ringer ou de Hartmann, ne doivent pas être utilisés pour reconstituer le contenu d'un flacon de ceftriaxone pour injection USP ou pour diluer davantage le contenu reconstitué d'un flacon de ceftriaxone pour administration intraveineuse, car il pourrait y avoir formation d'un précipité. Il y a également risque de précipitation du sel calcique de la ceftriaxone lorsque Ceftriaxone pour injection USP est administré dans la même tubulure de perfusion que des solutions contenant du calcium. Ceftriaxone pour injection USP ne doit pas être administré simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les solutions de perfusion continue contenant du calcium, comme celles destinées à l'alimentation parentérale administrées dans une tubulure en Y. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, Ceftriaxone pour injection USP et les solutions contenant du calcium peuvent être administrés l'un après l'autre si les tubulures de perfusion sont bien rincées avec une solution compatible entre les perfusions. Des études menées *in vitro* sur du plasma d'adultes et du plasma provenant du sang de cordons ombilicaux ont révélé un risque accru de précipitation du sel calcique de la ceftriaxone chez les nouveau-nés (voir **CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE**).

Bien que la formation intravasculaire de précipités de ceftriaxone calcique n'ait été signalée que chez des nouveau-nés traités par la ceftriaxone et des produits contenant du calcium administrés par voie intraveineuse, la prudence s'impose au cours du traitement intraveineux (voir **Incompatibilité**).

Les résultats d'échographies ont révélé des anomalies à la vésicule biliaire chez des patients traités par la ceftriaxone sodique; certains de ces patients présentaient aussi des symptômes de trouble vésiculaire. Les anomalies décelées par échographie étaient un écho sans ombre acoustique, évoquant une « boue biliaire », ou un écho avec ombre acoustique, pouvant laisser supposer à tort la présence de calculs. On a déterminé que la substance détectée par échographie était principalement un sel calcique de ceftriaxone. L'affection semble transitoire et réversible

après l'arrêt du traitement par la ceftriaxone sodique et l'instauration d'un traitement symptomatique. Par conséquent, il faut cesser l'administration de Ceftriaxone pour injection USP chez les patients qui manifestent des signes et des symptômes évoquant un trouble de la vésicule biliaire ou qui présentent les anomalies échographiques décrites ci-dessus. On ne connaît pas les effets d'un trouble de la vésicule biliaire préexistant.

Chez des patients traités par la ceftriaxone sodique, on a signalé de rares cas de pancréatite, pouvant être causées par une obstruction des canaux biliaires. La plupart des patients présentaient des facteurs de risque de stase biliaire et de boue biliaire, comme avant un traitement important, en présence d'une maladie grave et dans le cas d'une nutrition parentérale totale. On ne peut écarter la possibilité qu'une précipitation biliaire liée à la prise de ceftriaxone sodique soit un élément déclencheur ou un cofacteur.

La ceftriaxone peut entraîner une lithiase rénale par la formation de précipités de ceftriaxonate calcique. Avant d'utiliser le produit chez des sujets atteints d'hypercalciurie ou ayant des antécédents de lithiase rénale, il faut soupeser les avantages et les risques. On a signalé de très rares cas de néphrolithiase (précipitation rénale), la plupart du temps chez des enfants âgés de plus de trois ans qui avaient été traités par des doses quotidiennes élevées (p. ex., 80 mg/kg/jour) ou par des doses totales dépassant 10 g et qui présentaient d'autres facteurs de risque (c.-à-d. restriction liquidienne, alitement, etc.). Cette réaction peut être symptomatique, peut entraîner l'insuffisance rénale et semble être réversible à l'arrêt du traitement par la ceftriaxone sodique.

En présence de douleurs du côté droit de l'hypocondre ou de l'abdomen, on recommande d'effectuer une échographie afin de vérifier la présence de boue biliaire ou de lithiase rénale. Il faut interrompre le traitement par Ceftriaxone pour injection USP pour permettre la disparition des signes et des symptômes.

Sensibilité/Résistance

Émergence de bactéries résistantes

En l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou très fortement probable, la prescription de Ceftriaxone pour injection USP a peu de chances d'être bénéfique et risque d'entraîner l'émergence de bactéries résistantes.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Des variations du temps de prothrombine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**) et l'hypoprothrombinémie se sont manifestées, quoique rarement, chez des patients traités par la ceftriaxone sodique. Chez les patients présentant une perturbation de la synthèse de la vitamine K ou de faibles réserves de vitamine K (p. ex., en cas de maladie hépatique chronique ou de malnutrition), il peut être nécessaire de surveiller les paramètres d'hématologie et de coagulation pendant le traitement par Ceftriaxone pour injection USP. L'administration de vitamine K (10 mg par semaine) peut se révéler nécessaire s'il y a allongement du temps de prothrombine, avant ou pendant le traitement.

L'emploi prolongé de la ceftriaxone sodique peut entraîner une prolifération de microorganismes non sensibles et de microorganismes initialement sensibles au médicament. Lors d'études cliniques, l'émergence de microorganismes résistants durant le traitement par la ceftriaxone sodique a été observée chez 6 % des 94 patients infectés par *P. aeruginosa*, chez 33 % des trois patients infectés par des espèces *Citrobacter* et chez 10 % des dix patients infectés par des espèces *Enterobacter*. En cas de surinfection, il faut prendre les mesures qui s'imposent.

Ceftriaxone pour injection USP doit être administré avec prudence aux personnes ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, particulièrement de colite.

Insuffisance rénale et hépatique

Bien que des hausses transitoires d'azote uréique du sang et de créatinine sérique aient été observées au cours d'études cliniques, aucun autre signe n'indique que la ceftriaxone sodique, administrée en monothérapie, soit néphrotoxique.

En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), on recommande de surveiller régulièrement les concentrations sériques de la ceftriaxone. La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 2 g. En cas d'insuffisance rénale grave accompagnée d'insuffisance hépatique importante sur le plan clinique, il est recommandé de suivre à intervalles réguliers les concentrations sériques de ceftriaxone. S'il y a signe d'accumulation, il faut réduire la dose en conséquence.

Interactions

Les interactions entre la ceftriaxone sodique et d'autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées.

Femmes enceintes

L'innocuité de la ceftriaxone sodique dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'a pas été établie. La ceftriaxone sodique ne doit être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou la mère. On a décelé la ceftriaxone dans le sang du cordon ombilical, le liquide amniotique et le placenta. À l'accouchement, une heure après l'administration i.v. de 2 g de ceftriaxone sodique, les concentrations moyennes de ceftriaxone dans le sérum de la mère, le sérum du cordon ombilical, le liquide amniotique et le placenta étaient respectivement de 106 ± 40 mcg/mL, de $19,5 \pm 11,5$ mcg/mL, de $3,8 \pm 3,2$ mcg/mL et de $20,9 \pm 4,4$ mcg/g.

Femmes qui allaitent

La ceftriaxone est excrétée en petites quantités dans le lait maternel (les concentrations maximales de médicament total dans le lait se situaient entre 0,45 et 0,65 mcg/mL, environ cinq heures après l'administration d'une dose de 1 g, par voie intraveineuse ou intramusculaire). Comme on ne connaît pas la signification clinique de ce phénomène, il faut faire preuve de prudence lorsque ce médicament est administré à des femmes qui allaitent.

Nouveau-nés

L'innocuité de la ceftriaxone sodique chez le nouveau-né (de la naissance à 28 jours) n'a pas été établie (voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**). Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déloger la bilirubine de l'albumine sérique. Ceftriaxone pour injection USP ne doit pas être administré aux nouveau-nés (surtout s'il s'agit de prématurés) exposés à un risque d'encéphalopathie bilirubinique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées

L'élimination de la ceftriaxone peut être réduite chez les personnes âgées, probablement en raison d'une insuffisance des fonctions rénale et hépatique (voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire

La ceftriaxone peut modifier les résultats du dosage du glucose dans l'urine, effectué à l'aide du test de réduction du cuivre (Clinitest), mais non avec celui effectué à l'aide du test utilisant la glucose-oxydase (Diasstix ou Tes-Tape). Les patients traités par la ceftriaxone sodique obtiennent rarement des résultats faussement positifs au test de Coombs. La ceftriaxone sodique, tout comme les autres antibiotiques, peut entraîner des résultats faussement positifs lors des tests de dépistage de la galactosémie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des études cliniques et après la commercialisation de la ceftriaxone sodique, on a signalé les effets indésirables suivants :

Manifestations cliniques

Peau : éruptions cutanées (1,3 %); exanthème, dermatite allergique et prurit (0,1 - 1,0 %); urticaire (cas signalés après la commercialisation du produit). On a aussi signalé des cas isolés de réactions cutanées graves (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [nécrolyse épidermique toxique]).

Sang : anémie (0,1 - 1,0 %); anémie hémolytique auto-immune et maladie sérique (< 0,1 %); anémie hémolytique auto-immune (rapports de post-commercialisation - voir **MISES EN GARDE** pour de plus amples renseignements sur l'anémie hémolytique); granulocytopénie (cas signalés après la commercialisation du produit). On a aussi signalé des cas isolés d'agranulocytose (< 500/mm³), la plupart survenant après dix jours de traitement et suivant l'administration d'une dose totale de 20 g ou plus.

Foie : ictère, ombres décelées par échographie laissant supposer la présence de précipités dans la vésicule biliaire (chez des patients asymptomatiques et symptomatiques) et boue biliaire (< 0,1 %).

Appareil génito-urinaire : candidose et vaginite (0,1 - 1,0 %); oligurie et néphrolithiase (cas signalés après la commercialisation du produit).

Appareil gastro-intestinal : diarrhée (3,3 %); nausées, vomissements, dysgueusie et douleurs gastriques (0,1 - 1,0 %); douleurs abdominales, colite, flatulence, dyspepsie, colite pseudomembraneuse et stomatite (< 0,1 %); glossite (cas signalés après la commercialisation du produit).

Troubles neurologiques : étourdissements et céphalées (0,1 - 1,0 %); ataxie et paresthésie (< 0,1 %).

Divers : fièvre, frissons, diaphorèse, malaise, langue brûlante, bouffées vasomotrices, œdème et choc anaphylactique (0,1 - 1,0 %); bronchospasmes, palpitations et épistaxis (< 0,1 %); œdème glottique/laryngé (cas signalés après la commercialisation du produit).

Réactions au point d'injection : douleurs (9,4 %)^a, induration et sensibilité (1 - 2 %); réactions phlébitiques (0,1 - 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 de lidocaïne à 1 %.

Résultats anormaux des épreuves de laboratoire

Sang : Éosinophilie (4,6 %), thrombocytose (5,1 %), leucopénie (2,0 %); neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, augmentation ou diminution de l'hématocrite, allongement du temps de prothrombine et baisse du taux d'hémoglobine (0,1-1,0 %); leucocytose, lymphocytose, monocytose, basophilie et baisse du temps de prothrombine (< 0,1 %) (voir **PRÉCAUTIONS** pour de plus amples renseignements sur les variations du temps de prothrombine).

Foie : Hausse des taux d'AST (SGOT) (4,0 %)^b et d'ALT (SGPT) (4,8 %)^b, augmentation de la phosphatase alcaline (1,0 %); hausse de la bilirubine (0,1-1,0 %).

Urines : Augmentation de l'azote uréique du sang (1,1 %)^c; hausse de la créatinine, hématurie, protéinurie et présence de cylindres dans l'urine (0,1-1,0 %); glycosurie (< 0,1 %).

^b La fréquence est plus élevée chez les enfants de moins de un an.

^c La fréquence est plus élevée chez les enfants de moins de un an et chez les adultes de plus de 50 ans.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Chez des nouveau-nés ayant reçu de la ceftriaxone sodique et une solution intraveineuse contenant du calcium, on a signalé un petit nombre de décès où on a observé, à l'autopsie, une

substance cristalline dans les poumons et les reins. Dans certains de ces cas, on avait administré de la ceftriaxone sodique et des solutions intraveineuses contenant du calcium dans la même tubulure de perfusion, où on a noté par la suite la présence d'un précipité. Au moins un décès a été signalé chez un nouveau-né ayant reçu de la ceftriaxone sodique et des solutions intraveineuses contenant du calcium à des moments différents et à l'aide de tubulures de perfusion différentes; aucune substance cristalline n'a été observée à l'autopsie de ce nouveau-né. Aucun cas similaire n'a été signalé chez des patients autres que des nouveau-nés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison de la région.

Des ombres échographiques laissant supposer la présence de précipités dans les reins, accompagnées d'un précipité de ceftriaxone calcique dans l'urine, ont été observées chez un patient ayant reçu 10 g/jour de ceftriaxone sodique (2,5 fois la dose maximale recommandée). Aucun autre cas de surdosage n'a été signalé jusqu'à présent avec la ceftriaxone sodique. On ne dispose d'aucune information précise sur les symptômes ou le traitement. Une concentration sérique excessive de ceftriaxone ne peut pas être réduite par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Le traitement doit être symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Après sa reconstitution, Ceftriaxone pour injection USP peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

La posologie et la voie d'administration doivent être déterminées en fonction de la gravité de l'infection, de la sensibilité de l'agent infectieux et de l'état du patient. La voie intraveineuse est préférable chez les patients atteints de septicémie ou d'autres infections graves mettant en jeu le pronostic vital.

POSOLOGIE

Adultes

Type d'infection	Voie d'administration	Dose	Fréquence	Dose quotidienne totale
Infections modérées et graves	i.v.	1 ou 2 g	Toutes les 24 heures	1 ou 2 g
	ou i.m.	0,5 ou 1 g	Toutes les 12 heures	1 ou 2 g
Il existe très peu d'études évaluant des doses quotidiennes de 3 à 4 g administrées en une seule dose ou en deux doses également fractionnées. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 4 g.				

Gonorrhée non compliquée	i.m.	250 mg	Une seule dose	–
--------------------------	------	--------	----------------	---

Nourrissons et enfants (de un mois à 12 ans)

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

À l'exception de la gonorrhée qui est traitée par une seule dose, l'administration de Ceftriaxone pour injection USP doit 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 d'infections des os et des articulations, la durée moyenne du traitement lors des études cliniques a été de six semaines, variant de 1 à 13 semaines selon la gravité de l'infection.

En cas d'infections dues à des streptocoques bêta-hémolytiques, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins dix jours. Lors des études cliniques, la durée moyenne du traitement des infections associées à des streptocoques bêta-hémolytiques a été de deux semaines, variant de une à cinq semaines, selon le foyer et la gravité de l'infection.

Prophylaxie (hystérectomie abdominale ou vaginale, pontage aortocoronarien, chirurgie biliaire) : Avant une hystérectomie abdominale ou vaginale, un pontage aortocoronarien ou une chirurgie du tractus biliaire chez les patients présentant un risque d'infection, on recommande d'administrer en prophylaxie une seule dose de 1 g, de ½ heure à 2 heures avant l'intervention chirurgicale.

Insuffisance rénale et/ou hépatique : En cas d'insuffisance rénale de légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose si la fonction hépatique n'est pas altérée. Dans les cas d'insuffisance rénale en phase préterminale (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), il est recommandé de mesurer les concentrations sériques de ceftriaxone, à intervalles réguliers. La dose quotidienne doit être limitée à 2 g ou moins. Chez les patients présentant des lésions hépatiques, il n'est pas nécessaire de réduire la dose si la fonction rénale n'est pas altérée. En cas d'insuffisance rénale accompagnée d'insuffisance hépatique importante sur le plan clinique, il est

recommandé de suivre à intervalles réguliers les concentrations sériques de ceftriaxone. S'il y a signe d'accumulation, il faut réduire la dose en conséquence.

ADMINISTRATION

Intramusculaire : La solution reconstituée de Ceftriaxone pour injection USP doit être administrée profondément dans la région fessière. 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 le produit est administré dans une solution stérile de lidocaïne à 1 %.

Injection intraveineuse (bolus) : La solution reconstituée doit être administrée pendant environ cinq minutes. Si l'on utilise le raccord distal d'un nécessaire à perfusion, il faut interrompre l'écoulement de la solution primaire, injecter la solution de Ceftriaxone pour injection USP reconstituée, puis reprendre l'administration de la solution primaire. De cette façon, on évite de mélanger les deux solutions et on écarte le risque d'incompatibilité.

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 pour injection USP ne doit pas être mélangée avec des aminosides ni être administrée au même endroit en raison du risque d'incompatibilité chimique. Dans la littérature, des cas d'incompatibilité physique entre la ceftriaxone et la vancomycine, l'amsacrine ou le fluconazole ont été signalés.

Les solvants qui contiennent du calcium, comme les solutions de Ringer ou de Hartmann, ne doivent pas être utilisés pour reconstituer le contenu d'un flacon de ceftriaxone ou pour diluer davantage le contenu reconstitué d'un flacon de ceftriaxone pour administration intraveineuse, car il pourrait y avoir formation d'un précipité. Il y a également risque de précipitation du sel calcique de la ceftriaxone lorsque Ceftriaxone pour injection USP est administré dans la même tubulure de perfusion que des solutions contenant du calcium. Par conséquent, Ceftriaxone pour injection USP ne doit pas être administré simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les solutions de perfusion continue contenant du calcium, comme celles destinées à l'alimentation parentérale administrées dans une tubulure en Y. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, Ceftriaxone pour injection USP et les solutions contenant du calcium peuvent être administrés l'un après l'autre si les tubulures de perfusion sont bien rincées avec une solution compatible entre les perfusions (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE**).

On n'a signalé aucune interaction lors de l'administration de ceftriaxone et de produits contenant du calcium administrés par voie orale, ou lors de

l'administration de la ceftriaxone par voie intramusculaire et de produits contenant du calcium pour administration intraveineuse ou orale.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination des seringues et autres objets pointus ou tranchants

Se conformer strictement aux directives ci-dessous en ce qui a trait à l'utilisation et à l'élimination des seringues et d'autres objets médicaux pointus ou tranchants :

- Ne jamais réutiliser les seringues ni les aiguilles.
- Mettre les aiguilles et les seringues dans un contenant à cet effet (jetable et à l'épreuve des perforations).
- Garder le contenant hors de la portée des enfants.
- Éviter de jeter le contenant d'objets pointus dans les ordures ménagères.
- Éliminer le contenant une fois plein conformément aux normes locales ou selon les directives d'un professionnel de la santé.

Élimination de médicaments inutilisés ou expirés

La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite au minimum. Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées et éviter de les jeter dans les ordures ménagères. Se servir du système de collecte officiel de la région, le cas échéant.

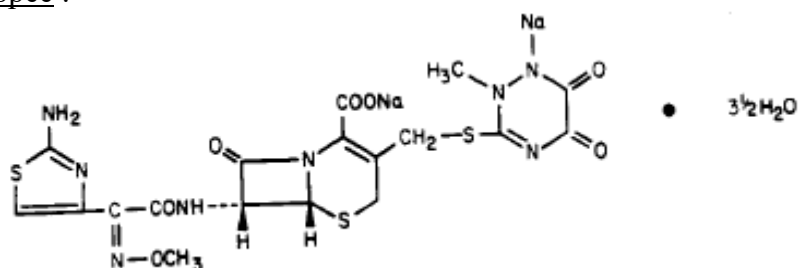
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Ceftriaxone sodique

Dénomination chimique : Acide carboxylique (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-8-oxo-3-[[[(1,2,5,6-tétrahydro-2-méthyl-5,6-dioxo-*as*-triazin-3-yl)thio]méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2,7²-(Z)-(O-méthylxime), sel disodique, sesquaterhydrate.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₈H₁₆N₈Na₂O₇S₃ · 3.5H₂O

Poids moléculaire : 661,61

Description : La ceftriaxone sodique est une poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle, soluble dans l'eau et le méthanol et insoluble dans les autres solvants courants.

PRODUIT PHARMACEUTIQUE

Composition : Les flacons de Ceftriaxone pour injection USP renferment de la ceftriaxone sodique (teneur exprimée en acide libre anhydre). La quantité de sodium contenue dans un gramme de Ceftriaxone pour injection USP est d'environ 83 mg (3,6 mEq d'ions sodium). Le pH des solutions fraîchement reconstituées se situe habituellement entre 6 et 8. Les solutions sont jaunâtres.

RECONSTITUTION

Administration intramusculaire

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

- Eau stérile pour préparations injectables

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

Reconstituer de la façon suivante :

Reconstitution (i.m.) – volume normal

Contenu du flacon	Volume à ajouter au flacon (mL)	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration moyenne approximative (g/mL)
0,25 g	0,9	1,0	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 complète.

Reconstitution (i.m.) – volume réduit

Contenu du flacon	Volume à ajouter au flacon (mL)	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration moyenne approximative (g/mL)
0,25 g	Déconseillé 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 complète.

REMARQUE : NE JAMAIS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE LES SOLUTIONS PRÉPARÉES POUR USAGE INTRAMUSCULAIRE NI LES SOLUTIONS CONTENANT DE LA LIDOCAÏNE OU DE L'EAU BACTÉRIOSTATIQUE POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES.

Administration intraveineuse

- Reconstituer uniquement avec de l'eau stérile pour préparations injectables.
- Reconstituer de la façon suivante :

Reconstitution (i.v.)

Contenu du flacon	Volume à ajouter au flacon (mL)	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration moyenne approximative (g/mL)
0,25 g	2,4	2,5	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 de nouveau la solution jusqu'au volume désiré en y ajoutant l'une des « solutions pour perfusion intraveineuse » énumérées 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 du flacon grand format pour pharmacie : Préparation des solutions pour perfusion intraveineuse

Après reconstitution, le bouchon du flacon grand format pour pharmacie ne doit être perforé qu'une seule fois. On doit utiliser un dispositif stérile de transfert ou de distribution approprié permettant de distribuer des quantités mesurées du contenu.

Reconstitution du contenu du flacon grand format pour pharmacie

Contenu du flacon	Volume à ajouter au flacon (mL)	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration moyenne approximative (g/mL)
10 g	95	101	0,1

Bien agiter jusqu'à dissolution complète. Retirer la quantité nécessaire et diluer dans l'une des « solutions pour perfusion intraveineuse ». Jeter toute solution non utilisée dans les huit heures qui suivent sa préparation.

Recommandations concernant la stabilité et la conservation

La poudre stérile Ceftriaxone pour injection USP doit être conservée à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

Solutions reconstituées – Recommandations concernant la stabilité et la conservation

1. Administration intramusculaire :
Les solutions doivent être reconstituées immédiatement avant d'être utilisées. S'il faut les conserver, on doit les réfrigérer et les utiliser dans les 48 heures.
2. Injection en bolus intraveineux (sans dilution) :
Les solutions reconstituées doivent être administrées dans les 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante et dans les 72 heures si elles sont réfrigérées (entre 2 et 8 °C).
3. Perfusion intraveineuse :
Les solutions reconstituées faisant l'objet d'une nouvelle dilution doivent être administrées dans les 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante.

- a) Les solutions diluées dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou dans du dextrose à 5 % injectable doivent être administrées dans les 72 heures si elles sont réfrigérées (entre 2 et 8 °C).
- b) Les solutions diluées dans un mélange de dextrose et de chlorure de sodium injectable ne doivent pas être mises au réfrigérateur, car elles sont physiquement incompatibles si elles sont réfrigérées.

4. Prolongation du temps de conservation des mélanges intraveineux :

Les mélanges intraveineux peuvent souvent être stables sur les plans physique et chimique pendant de plus longues périodes. Cependant, POUR DES RAISONS D'ORDRE MICROBIOLOGIQUE, ON RECOMMANDE HABITUELLEMENT DE LES UTILISER DANS LES 24 HEURES LORSQU'ILS SONT CONSERVÉS À LA TEMPÉRATURE AMBIANTE OU, DANS LES 72 HEURES, LORSQU'ILS SONT RÉFRIGÉRÉS (entre 2 et 8 °C). Dans les hôpitaux et les établissements où l'on suit un programme reconnu de préparation des solutions intraveineuses et où l'on utilise des techniques aseptiques validées pour préparer ces solutions, on peut garder jusqu'à sept jours les mélanges de Ceftriaxone pour injection USP avec du chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou du dextrose à 5 % injectable, à des concentrations de 3 à 40 mg/mL, lorsque ces mélanges sont conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans des contenants en verre ou en chlorure de polyvinyle.

MISE EN GARDE : Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur.

5. Congélation des solutions pour perfusion intraveineuse :

Dans les hôpitaux et les établissements où l'on suit un programme reconnu de préparation des solutions intraveineuses et où l'on utilise des techniques aseptiques validées pour préparer ces solutions, on peut congeler et conserver les solutions pour perfusion intraveineuse de Ceftriaxone pour injection USP lorsque celles-ci sont préparées conformément aux consignes suivantes.

Les solutions pour perfusion intraveineuse préparées avec les solutions reconstituées de Ceftriaxone pour injection USP (ceftriaxone sodique) puis diluées avec du dextrose à 5 % injectable ou du chlorure de sodium à 0,9 % injectable dans des contenants souples de chlorure de polyvinyle, à des concentrations ne dépassant pas 40 mg de ceftriaxone par mL, peuvent être conservées entre -10 et -20 °C pendant une période de trois mois.

Les solutions congelées peuvent être décongelées dans le réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), pendant la nuit. Elles doivent ensuite être administrées dans les 24 heures lorsqu'elles sont conservées à la température ambiante ou dans les sept jours lorsqu'elles restent au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Une fois la solution décongelée, on doit vérifier l'absence de fuite en pressant fermement sur le sac. En cas de 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 transparente et si le sac est étanche (orifice intact). La couleur des solutions de ceftriaxone va de jaune pâle à ambre. Dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner les médicaments à usage parentéral avant leur administration afin de déceler la présence de particules ou tout changement de couleur.

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

Incompatibilité :

Ne pas mélanger Ceftriaxone pour injection USP à des solutions contenant du calcium, telles que les solutions de Hartmann et de Ringer (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Ne pas mélanger physiquement Ceftriaxone pour injection USP avec la vancomycine, l'amsacrine, le fluconazole ou d'autres antimicrobiens.

Ne pas mélanger Ceftriaxone pour injection USP avec des produits sanguins, des hydrolysats de protéines et des acides aminés.

Présentation :

1. Les flacons de Ceftriaxone pour injection USP renferment une quantité de ceftriaxone sodique en poudre stérile équivalant à 0,25 g, à 1 g ou à 2 g de ceftriaxone.
2. Les flacons de Ceftriaxone pour injection USP grand format pour pharmacie renferment une quantité de poudre stérile équivalant à 10 g de ceftriaxone (non destiné à l'administration directe). Les flacons grand format pour pharmacie sont strictement réservés aux hôpitaux où l'on suit un programme reconnu de préparation des solutions intraveineuses.

MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de la ceftriaxone contre divers microorganismes Gram positifs et Gram négatifs est présentée au tableau 1.

Tableau 1
Pourcentage cumulatif de souches inhibées
aux concentrations (\leq) indiquées de ceftriaxone (mg/L)*

Microorganismes (nombre de souches)	0,0078	0,016	0,031	0,0625	0,125	0,25	0,50	1,0	2,0	4	8	16	32	64	128
Aérobies Gram négatifs															
<i>Acinetobacter anitratum</i> (28)											11	39	96	100	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (50)			2				6		12	24	32	66	96	100	
<i>Acinetobacter lwoffii</i> (10)										10		40			50
<i>Citrobacter freundii</i> (21)					5	33	62						67	71	95
<i>Enterobacter aerogenes</i> (17)				24	47	71	82				88	94		100	
<i>Enterobacter cloacæ</i> (40)					5	28	50	55	65	75		90		93	
<i>Escherichia coli</i> (47)			6	66	88	94	98	100							
<i>Haemophilus influenzae</i> (16)	86	94		100											
<i>Klebsiella oxytoca</i> (21)							50	90							
Espèces <i>Klebsiella</i> (49)				50	90										
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (56)			5	41	86	100									
<i>Neisseria gonorrhœæ</i> (10)**	90	100													
<i>Neisseria meningitidis</i> (22)**	59	68	77	100											
<i>Proteus inconstans</i> (5)		20	80			100									
<i>Proteus mirabilis</i> (40)	60	95	100												
<i>Proteus morgani</i> (40)	18	43	58	75	85		90	93	98		100				
<i>Proteus rettgeri</i> (12)	42	58	75		92		100								
<i>Proteus vulgaris</i> (29)	3			14	31	52	72	86	90			97		100	
<i>Pseudomonas æruginosa</i> (64)										5	28	52	73	95	97

Microorganismes (nombre de souches)	0,0078	0,016	0,031	0,0625	0,125	0,25	0,50	1,0	2,0	4	8	16	32	64	128
<i>Pseudomonas cepacia</i> (7)												14	43	71	100
<i>Pseudomonas fluorescens</i> (8)														25	75
<i>Pseudomonas maltophilia</i> (9)										11	22		67	78	100
<i>Pseudomonas putida</i> (9)												11	33	78	100
Espèces <i>Salmonella</i> (18)				50											
<i>Salmonella typhi</i> (30)**		3	7	43	100										
<i>Shigella</i> (11)**		9		55	73			82	100						
<i>Serratia marcescens</i> (45)						4	20	38	47	58	62	64	78	96	98
Aérobies Gram positifs															
<i>Staphylococcus aureus</i> (34)										15	85	91			97
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (22)								9	23	36	50	68	82	95	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (25)			48	96	100										
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (88)	26	39	55	80	90	100									
<i>Streptococcus pyogenes</i> (15)		100													
Anaérobies Gram négatifs															
Espèces <i>Bacteroides</i> (56)							2	4	5	13	29	55	71	84	91
Espèces <i>Fusobacterium</i> (8)							13			25	38			50	63
Anaérobies Gram positifs															
Espèces <i>Clostridium</i> (10)					10	20	50		60	70		80	100		
Espèces <i>Peptococcus</i> (15)					33	47	53		66	73	100				
Espèces <i>Peptostreptococcus</i> (8)				13			50	88	100						

* La taille de l'inoculum se situait entre 10³ et 10⁶ microorganismes/mL.

** La taille de l'inoculum n'était pas indiquée.

Les staphylocoques méthicillinorésistants et la plupart des souches d'entérocoques, de *Streptococcus faecalis*, de streptocoques du groupe D, de *Clostridium difficile* et de *Listeria monocytogenes* sont résistants à la ceftriaxone.

Le tableau 2 présente le rapport CMB/CMI (concentration minimale bactéricide/concentration minimale inhibitrice) pour un groupe choisi de microorganismes.

Tableau 2

**Rapport CMB/CMI de la ceftriaxone
pour des souches sensibles choisies au hasard**

Microorganismes (nombre de souches)	Rapport moyen CMB/CMI
<i>Citrobacter freundii</i> (6)	2,00
<i>Enterobacter cloacæ</i> (8)	2,75
<i>Escherichia coli</i> (8)	1,38
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (8)	1,13
<i>Proteus mirabilis</i> (8)	2,88
<i>Proteus morgani</i> (5) (<i>Morganella morgani</i>)	1,00
<i>Pseudomonas æruginosa</i> (8)	5,25
<i>Serratia marcescens</i> (8)	1,13

L'effet de la taille de l'inoculum sur l'activité de la ceftriaxone dépendait de la souche examinée. Dans le cas d'un certain nombre de souches, y compris les souches productrices de bêta-lactamases, l'augmentation de l'inoculum de 10^3 à 10^5 microorganismes/mL a peu ou pas modifié la CMI ou la CMB. Toutefois, l'augmentation de l'inoculum de 10^5 à 10^7 microorganismes/mL a entraîné des CMI de 8 à 533 fois plus élevées et des CMB de plus de 32 à 4 267 fois plus élevées dans le cas de *P. æruginosa*, *S. marcescens* et *P. vulgaris* de même que des CMI de 125 à 8 333 fois plus élevées et des CMB de plus de 8 à 8 333 fois plus élevées dans le cas des souches productrices de bêta-lactamases. En augmentant de 10 fois le volume de l'inoculum, soit de 10^7 à 10^8 microorganismes/mL, les CMI ont été de 64 à 1 000 fois plus élevées dans le cas des *S. marcescens* et *P. vulgaris*.

Les effets d'une variation du pH de 6 à 8 sont présentés au tableau 3.

Tableau 3

Effet du pH sur l'activité *in vitro* de la ceftriaxone

Microorganismes (nombre de souches)	CMI (mg/L) au pH indiqué		
	pH 8	pH 7	pH 6
<i>S. aureus</i> (2)	3,13 – 6,25	3,13	0,78
<i>S. epidermidis</i> (1)	1,56	3,13	1,56
<i>S. pyogenes</i> (1)	0,025	≤ 0,012	≤ 0,012
<i>E. coli</i> (3)	≤ 0,012 – 0,10	0,025 – 0,10	≤ 0,012 – 0,20
<i>K. pneumoniae</i> (1)	0,05	0,05	0,05
<i>S. typhimurium</i> (2)	0,025 – 0,10	0,05 – 0,20	0,05 – 0,20
<i>S. marcescens</i> (1)	1,56	0,78	0,20
<i>E. cloacae</i> (1)	1,56	12,5	25,0
<i>P. vulgaris</i> (3)	≤ 0,012 – 0,025	≤ 0,012	≤ 0,012 – 0,025
<i>P. rettgeri</i> (1)	0,025	0,10	1,56
<i>P. mirabilis</i> (1)	≤ 0,012	0,025	≤ 0,012
<i>P. aeruginosa</i> (2)	3,13 – 12,5	3,13 – 12,5	6,25 – 12,5

Gélose d'infusion de cœur

Inoculum : 10⁶ microorganismes/mL

Les valeurs de la CMI des souches de laboratoire *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* et *S. marcescens* étaient situées à l'intérieur d'une dilution les unes par rapport aux autres lorsqu'on les a mesurées dans les milieux suivants : gélose nutritive, gélose DST, milieu n° 1 pour antibiotiques et gélose Mueller-Hinton. Toutefois, dans le cas de *P. aeruginosa*, la ceftriaxone était de 2 à 8 fois plus active dans la gélose nutritive que dans les autres milieux.

L'effet du sérum humain sur les CMI et les CMB de diverses bactéries est présenté au tableau 4.

Tableau 4

Effet du sérum sur les CMI et les CMB de la ceftriaxone (mg/L)

Microorganismes (nombre de souches)	Bouillon Isosensitest		Bouillon Isosensitest +25 % de sérum humain		Bouillon Isosensitest +75 % de sérum humain	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
<i>E. coli</i> (2)	0,06	0,06	0,06-0,12	0,06-0,12	0,12-0,25	0,25
<i>K. pneumoniae</i> (2)	0,06	0,06	0,25	0,25	0,5	0,5
<i>P. mirabilis</i> (1)	0,008	0,015	0,015	0,03	0,06	0,06
<i>P. vulgaris</i> (1)	0,06	0,25	0,25	0,25	0,5	2,0
<i>P. aeruginosa</i> (2)	4,0-32,0	4,0-32,0	4,0-64,0	16,0-64,0	8,0-64,0	64,0-128,0
<i>S. aureus</i> (2)	2,0	4,0	4,0-16,0	8,0-16,0	8,0-16,0	16,0-32,0

Les taux relatifs d'hydrolyse de la ceftriaxone par diverses bêta-lactamases sont indiqués au tableau 5.

Tableau 5

Source de bêta-lactamase	Type de bêta-lactamase ¹	Classification de Richmond-Sykes	Taux relatif d'hydrolyse ²
<i>Escherichia coli</i> ³	Pen	V	0,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cépha	111A	6
<i>Enterobacter cloacae</i> ⁴	Cépha	1A	11
<i>Citrobacter freundii</i> ⁴	Cépha	-	21
<i>Serratia marcescens</i>	Cépha	1A	0
<i>Morganella morganii</i> ⁴	Cépha	1A	10
<i>Proteus vulgaris</i> ⁴	Cépha	1C	25
<i>Shigella sonnei</i> ³	Pen	-	0,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ³	Pen	V	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cépha	1D	36
<i>Bacteroides fragilis</i> ⁴	Cépha	-	128
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁴	Pen	-	0
<i>Bacillus cereus</i>	les deux	-	16

1 - Pen = substrat de pénicilline essentiellement; cépha = substrat de céphalosporine essentiellement; les deux = les deux types.

2 - Taux par rapport à la céphaloridine (100 %), sauf *S. aureus* et *B. cereus* dont les taux sont basés sur l'hydrolyse de la pénicilline G (100 %).

3 - Par l'intermédiaire des plasmides.

4 - Induite par la céphalotine.

Émergence d'une résistance :

L'acquisition d'une résistance à la ceftriaxone a été étudiée *in vitro* sur huit souches d'*E. coli*. Les CMI ont été déterminées avant et après cinq passages dans des milieux contenant des doses sublétales de ceftriaxone. Comme le montre le tableau 6, la résistance à la ceftriaxone a augmenté de 2 à $\geq 1\ 024$ fois.

Tableau 6

Effet de cinq passages dans des milieux de culture contenant de la ceftriaxone, sur la sensibilité de souches d'*E. coli* sensibles et résistantes aux bêta-lactamines

Souche	CMI (mg/L)		Augmentation de la CMI (nombre de fois)	Sensibilité initiale aux bêta-lactamines	
	Avant le transfert	Après le transfert		Céfazoline	Ampicilline
NIHJ	0,1	0,2	2	S ¹	S
IW431	0,025	0,39	16	S	S
IU586	0,05	0,2	4	S	R ² (C) ³
IW432	0,1	25,0	256	S	R(C)
IW434	0,1	3,13	32	R	R(C)
IV 57	0,2	25,0	128	R	R(C)
IV 84	0,78	100,0	128	R	R(C)
IU581	0,2	> 100,0	≥1 024	R	R(R) ⁴

1 - S = Sensible

2 - R = Résistante

3 - (C) = Résistance chromosomique

4 - (R) = Résistance plasmidique (plasmides R)

Interaction avec d'autres antibiotiques

L'association de la ceftriaxone avec un aminoside a entraîné un effet synergique (c.-à-d. une diminution d'au moins quatre fois des CMI des deux antibiotiques) contre de nombreuses souches *in vitro* de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Streptococcus faecalis* (tableau 7), même dans les cas où les microorganismes étaient résistants à chacun des antibiotiques pris individuellement. L'association de la ceftriaxone et de la céfoxitine a exercé un effet synergique ou antagoniste, selon l'espèce et la souche (tableau 8).

Lors des études *in vivo*, on a observé très rarement une synergie contre *Pseudomonas aeruginosa* avec la gentamicine (0 des 8 souches, avec un rapport ceftriaxone:aminoside de 1:1 ou de 1:8), la tobramycine (1 des 8 souches, avec un rapport 1:1, et 0 des 8 souches, avec un rapport 1:8) et l'amikacine (0 des 6 souches, avec un rapport 1:1, et 2 des 6 souches, avec un rapport 1:8). On n'a observé aucun effet synergique avec la gentamicine ni avec l'amikacine contre *S. faecalis*. Un antagonisme entre la ceftriaxone et la céfoxitine a été observé dans le cas des cinq souches de *Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau 7
Interaction *in vitro* entre la ceftriaxone et les aminosides

Aminoside	Microorganismes	Sensibilité	Nombre de souches	Nombre ^d (%) de souches selon le rapport indiqué ceftriaxone:aminoside	
				Synergie - rapport optimal	Synergie - rapport 8:1
Gentamicine	<i>P. aeruginosa</i>	sensibilité*	20	17(85)	11(55)
	<i>P. aeruginosa</i>	résistance ^a	7	3(43)	1(14)
	<i>P. aeruginosa</i>	résistance ^b	6	3(50)	0
	<i>P. aeruginosa</i>	résistance ^c	3	2(67)	0
	<i>S. faecalis</i>	résistance ^b	1	-	0
	<i>S. faecalis</i>	résistance ^c	9	-	9(100)
	<i>E. coli</i>	sensibilité	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	sensibilité	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	sensibilité	2	-	0
	<i>Prot. morganii</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	sensibilité	2	-	0
	<i>Ent. cloacæ</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Ent. cloacæ</i>	résistance ^a	2	-	0
	<i>S. marcescens</i>	sensibilité	3	-	2(67)
	<i>Staph. aureus</i>	sensibilité	2	-	0
Tobramycine	<i>P. aeruginosa</i>	sensibilité	20	15(75)	5(25)
	<i>P. aeruginosa</i>	résistance ^a	10	9(90)	9(20)
	<i>P. aeruginosa</i>	résistance ^b	6	4(67)	0
	<i>S. faecalis</i>	résistance ^b	1	-	0
	<i>S. faecalis</i>	résistance ^c	9	-	9(100)
	<i>E. coli</i>	sensibilité	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	sensibilité	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Prot. morganii</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	sensibilité	2	-	0
	<i>Ent. cloacæ</i>	sensibilité	3	-	0
	<i>S. marcescens</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>S. marcescens</i>	résistance ^b	2	-	0
	<i>Staph. aureus</i>	sensibilité	1	-	0
	Amikacine	<i>P. aeruginosa</i>	sensibilité	23	16(70)
<i>P. aeruginosa</i>		résistance ^a	13	11(85)	6(46)
<i>E. coli</i>		sensibilité	3	-	0
<i>S. typhimurium</i>		sensibilité	2	-	0
<i>Prot. mirabilis</i>		sensibilité	1	-	0
<i>Prot. vulgaris</i>		sensibilité	2	-	0
<i>Prot. morganii</i>		sensibilité	1	-	0

Aminoside	Microorganismes	Sensibilité	Nombre de souches	Nombre ^d (%) de souches selon le rapport indiqué ceftriaxone:aminoside	
				Synergie - rapport optimal	Synergie - rapport 8:1
	<i>Prot. rettgeri</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	sensibilité	2	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	sensibilité	1	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	résistance ^a	2	-	0
	<i>S. marcescens</i>	sensibilité	3	-	0
	<i>Staph. aureus</i>	sensibilité	2	-	0

*sensibilité : Les microorganismes ont été classés soit comme étant sensibles soit comme présentant une sensibilité intermédiaire aux deux antibiotiques. La concentration de l'antibiotique était ≤ 50 mg/L pour la ceftriaxone, $\leq 6,3$ mg/L pour la gentamicine, $\leq 6,3$ mg/L pour la tobramycine et $\leq 12,5$ mg/L pour l'amikacine.

- Le(s) microorganisme(s) a(ont) résisté à la ceftriaxone.
 - Le(s) microorganisme(s) a(ont) résisté à l'aminoside étudié.
 - Le(s) microorganisme(s) a(ont) résisté à la ceftriaxone et à l'aminoside étudiés.
 - Le nombre de souches indiqué ne correspond pas nécessairement au nombre de souches testées puisque, dans le cas de certaines souches, on n'a observé aucune interaction.
- . Aucune donnée.

Tableau 8

Interaction *in vitro* entre la ceftriaxone et la céfoxitine

Microorganismes	Nombre de souches	Nombre* (%) de souches selon un rapport 1:1	
		Synergie	Antagonisme
<i>P. aeruginosa</i>	12	0	11(92)
<i>Enterob. cloacae</i>	7	0	4(57)
<i>P. morgani</i>	1	0	1(100)
<i>S. marcescens</i>	3	0	2(67)
<i>Citr. freundii</i>	2	0	2(100)
<i>Bact. fragilis</i>	14	13(93)	0
<i>Strep. faecalis</i>	19	19(100)	0

* Le nombre de souches indiqué ne correspond pas nécessairement au nombre de souches testées puisque, dans le cas de certaines souches, on n'a observé aucune interaction.

Épreuve de sensibilité

Les résultats de l'antibiogramme standard (méthode de Kirby-Bauer modifiée), effectué à l'aide d'un disque contenant 30 mcg de ceftriaxone, et des tests utilisant une méthode de dilution, doivent être interprétés selon les critères indiqués au tableau 9.

Tableau 9

	Diamètre de la zone (disque contenant 30 mcg de ceftriaxone)	CMI approximative - Corrélation
Sensible	≥ 18 mm	≤ 16 mg/L
Modérément sensible	14 – 17 mm	32 mg/L
Résistant	≤ 13 mm	≥ 64 mg/L

Au cours de tests *in vitro*, on a constaté que la ceftriaxone a été active contre certaines souches qui se sont révélées résistantes lorsqu'on utilisait des disques contenant d'autres bêta-lactamines. Il est donc recommandé d'utiliser uniquement les disques de ceftriaxone (contenant 30 mcg de ceftriaxone) pour les antibiogrammes. Par ailleurs, les disques de ceftriaxone ne doivent pas être utilisés pour déterminer la sensibilité à d'autres céphalosporines.

Les diamètres de la zone d'inhibition produits par un disque imprégné de 30 mcg de ceftriaxone ainsi que les CMI déterminées à l'aide d'une méthode de dilution pour des souches de référence recommandées sont présentés au tableau 10.

Tableau 10

Souche de référence	Diamètre de la zone	CMI
<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	29 - 35 mm	0,016 – 0,5 mg/L
<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	22 - 28 mm	1 - 2 mg/L
<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	17 - 23 mm	8 - 64 mg/L

La détermination de la sensibilité par la méthode des disques ou par une méthode de dilution peut ne pas être appropriée dans le cas des espèces de *Pseudomonas*, car respectivement 40 % et 31 % des résultats indiquant une sensibilité sont faussement positifs.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

La ceftriaxone, à une dose maximale de 1 000 mg/kg, n'a exercé aucun effet notable sur :

- 1) le cœur, la circulation et le système nerveux autonome chez des chiens anesthésiés et non anesthésiés, des chats anesthésiés et des rats conscients spontanément hypertendus;
- 2) la respiration chez des chiens non anesthésiés, des chats anesthésiés et des lapins conscients;
- 3) le tractus gastro-intestinal chez la souris;
- 4) le système nerveux central chez la souris et le rat.

La ceftriaxone, à une dose maximale de 300 mg/kg, n'a exercé aucun effet sur l'élimination urinaire chez le rat (pendant une diurèse induite par une solution salée) et le chien, sauf lors d'une étude où on a observé une rétention sodée chez une lignée de rats (ratio Na/K de 1,1-1,4).

Les études portant sur les interactions médicamenteuses chez le rat ont montré que la ceftriaxone, administrée à des doses de 200 mg/kg, amplifie l'activité immunosuppressive de la dexaméthasone et du cyclophosphamide et s'oppose à l'effet diurétique du furosémide. Chez les souris traitées par du pentétrozol (Leptazol), la ceftriaxone, administrée par voie sous-cutanée à des doses de 200 mg/kg, a fortement réduit l'effet anticonvulsivant du diazépam, administré à une dose de 6 mg/kg par voie intrapéritonéale, mais non à des doses de 0,75, 1,5 ou 3 mg/kg.

On a montré que la ceftriaxone n'exerce pas d'effet immunomodulateur chez la souris ni d'activité antigénique chez le rat et le cobaye.

L'administration intraveineuse de ceftriaxone à des groupes de chiens, à des doses de 150 et de 400 mg/kg jour, a entraîné la formation de concrétions pierreuses et parfois grumeleuses dans la vésicule biliaire. Ces concrétions étaient composées en grande partie d'un sel calcique de ceftriaxone (voir **TOXICOLOGIE**).

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique

Un certain nombre de termes et d'abréviations standards sont utilisés dans cette section. Leur signification est indiquée ci-dessous :

C	concentration plasmatique (max = maximale, min = minimale, moy = moyenne à l'état d'équilibre)
ASC	aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps
Cl _p	clairance générale (plasmatique)
Cl _R	clairance rénale
V _d (β)	volume de distribution
t _{1/2} (β)	demi-vie d'élimination
fu	fraction de la dose éliminée dans l'urine
T	médicament total (médicament lié et médicament libre)
L	médicament libre
(indice d')	
accumulation	rapport entre la concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre mesurée 12 heures après l'administration de la dernière dose et la concentration plasmatique minimale mesurée 12 heures après l'administration de la première dose
(indice d')	
accumulation	
prévue	calculé en fonction de la T _{1/2} (β)
unités de	
concentration	mg/L équivaut à mcg/mL

La pharmacocinétique de la ceftriaxone se caractérise par : 1) une liaison aux protéines plasmatiques saturable à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique (à des concentrations plasmatiques de moins de 200 mcg/mL, la fraction libre de ceftriaxone demeure relativement

constante et représente environ 5 à 10 % de la dose; à une concentration plasmatique de 650 mcg/mL, elle représente environ 40 % de la dose), 2) l'absence de sécrétion active par les tubules rénaux, et 3) un taux d'élimination d'environ 55 % par voie rénale et d'environ 45 % par voie biliaire.

La liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques varie en fonction de la concentration totale de médicament. À des concentrations totales de ceftriaxone de 4 - 68, de 94 - 188 et de 653 mcg/mL, la fraction libre de ceftriaxone est respectivement de 4 - 5, de 8 et de 42 %. Par conséquent, la pharmacocinétique de la ceftriaxone plasmatique totale est non linéaire. En effet, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques $[ASC^T_{(0-\infty)}]$ n'augmente pas tout à fait proportionnellement à la dose, et l'augmentation du volume de distribution $[Vd^T(\beta)]$, de la clairance plasmatique générale (Cl^T_P) et de la clairance rénale (Cl^T_R) varie en fonction de la dose. Par contre, la pharmacocinétique de la ceftriaxone libre est linéaire.

La clairance rénale de la ceftriaxone libre est légèrement inférieure au taux de filtration glomérulaire. Le probénécide ne modifie nullement clairance de la ceftriaxone. À des doses de 500 mg ou plus, la clairance rénale fondée sur la ceftriaxone totale (Cl^T_R) diminue avec le temps. Par contre, la clairance rénale fondée sur la ceftriaxone libre (Cl^L_R) demeure relativement constante en fonction du temps, quelle que soit la dose. Ce phénomène est attribuable au fait que la liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques augmente à mesure que la concentration plasmatique diminue au cours de l'élimination.

Après l'administration intraveineuse d'une seule dose de ceftriaxone marquée au ^{14}C à deux sujets de sexe masculin (23 et 27 ans), on a observé dans l'urine et les fèces, les pourcentages suivants de radioactivité :

Tableau 11

Intervalle (heures)	Pourcentage de radioactivité totale administrée		
	Urine	Fèces	Total
0-24	53, 47	29, 14	82, 61
0-48	59, 51	39, 40	98, 91
0-100	61, 52	41, 49	102, 101

La radioactivité a été éliminée complètement au bout de 100 heures et 90 % de la dose a été éliminée pendant les 48 premières heures. Quatre-vingt-douze pour cent de la radioactivité ont été récupérés dans l'urine et environ 10 % de la radioactivité décelée dans les fèces était de la ceftriaxone sous forme inchangée. On a retrouvé dans la bile des concentrations relativement élevées de ceftriaxone sous forme inchangée, ce qui laisse supposer que la ceftriaxone est inactivée par la flore intestinale plutôt que par le foie.

Lors de l'administration de plusieurs doses, la fraction de ceftriaxone éliminée dans l'urine sous forme inchangée (f_u) et la demi-vie d'élimination terminale $[t_{1/2}(\beta)]$ demeurent constantes, sans égard à la dose. Cependant, l'administration de plusieurs doses de 1 000 et de 2 000 mg, à intervalles de 12 heures, entraîne une diminution de 12 et de 15 % de l'aire sous la courbe (ASC^T), ainsi qu'une augmentation de 14 et de 20 % du volume de distribution et de 12 et de 15 % de la clairance plasmatique générale (Cl^T_P), respectivement. L'administration de plusieurs

doses de 500 mg, à intervalles de 12 heures, ne modifie pas ces paramètres. Les variations observées aux doses plus élevées pourraient être attribuables à la liaison non linéaire de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques.

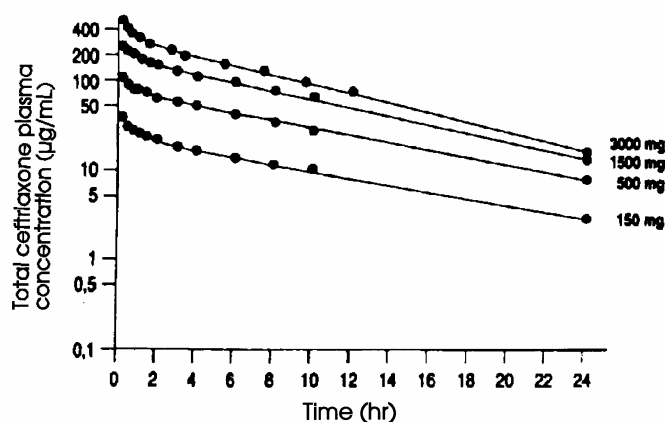
Administration intraveineuse

Injection en bolus pendant 5 minutes

Une seule dose

On a administré par injection intraveineuse en bolus d'une durée de 5 minutes, une seule dose de 150, de 500, de 1 500 et de 3 000 mg de ceftriaxone reconstituée à l'aide d'une solution salée, à six volontaires de sexe masculin en bonne santé (âge moyen de 25 ans). Pour chacune des doses, les courbes de la concentration plasmatique de la ceftriaxone totale en fonction du temps, chez un seul sujet représentatif, sont présentées à la figure 1. Chacune de ces courbes pourrait être représentée par une équation biexponentielle.

Figure 1 – Variations de la concentration plasmatique de la ceftriaxone totale en fonction du temps, après l'injection en bolus d'une seule dose



Axe des y : Concentration plasmatique de la ceftriaxone totale ($\mu\text{g/mL}$)

Axe des x : Temps (h)

Les fractions moyennes de ceftriaxone récupérées dans l'urine sous forme inchangée, pendant une période de 48 ou de 52 heures, à des doses de 150 mg, de 500 mg, de 1 500 mg et de 3 000 mg, ont été de $58,6 \pm 6,6 \%$, de $64,3 \pm 7,3 \%$, de $65,0 \pm 4,3 \%$ et de $66,6 \pm 9,0 \%$, respectivement. Les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone, mesurées à divers intervalles, sont présentées au tableau 12.

Tableau 12
Concentrations urinaires de ceftriaxone après l'injection en bolus d'une seule dose

Intervalle (heure)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)*		
	Dose (mg)		
	150	500	1 500
0-2	189 ± 89	894 ± 421	3 483 ± 951
2-4	113 ± 64	453 ± 249	1 530 ± 680
4-6	102 ± 40	360 ± 119	1 093 ± 150
6-8	84 ± 11	329 ± 76	833 ± 263
8-10	47 ± 19	195 ± 66	314 ± 188
10-12	43 ± 20	117 ± 41	323 ± 175
12-24	28 ± 10	82 ± 30	158 ± 50

* On n'a pas mesuré les concentrations urinaires de ceftriaxone à la dose de 3 000 mg.

On a mesuré divers paramètres pharmacocinétiques, dont les valeurs moyennes sont présentées au tableau 13.

Tableau 13
Pharmacocinétique de la ceftriaxone après l'injection en bolus d'une seule dose

Paramètres pharmacocinétiques	Dose (mg)			
	150	500	1 500	3 000
ASC ^T ₍₀₋₄₎ (mcg.h/mL)	268 ± 52	846 ± 179	1 980 ± 376	2 725 ± 293
ASC ^L ₍₀₋₄₎ (mcg.h/mL)	10,1 ± 2,0	35,6 ± 8,5	106 ± 16,0	196,6 ± 22,7
Cl ^T _p (mL/min)*	9,7 ± 2	10,2 ± 21	13,0 ± 2,6	18,5 ± 2,1
Cl ^L _p (mL/min)*	262 ± 47	253 ± 52	249 ± 36	258 ± 31
Cl ^T _R (mL/min)**	6,5 ± 1,3	8,2 ± 1,1	13,2 ± 1,1	33,0 ± 2,6
Cl ^L _R (mL/min)**	169 ± 29	174 ± 33	165 ± 28	189 ± 48
Vd ^T (β) (L)	7,0 ± 0,5	6,7 ± 1,1	8,6 ± 0,8	12,7 ± 0,9
t ^T _{1/2} (β) (heure)*	8,6 ± 1,7	7,7 ± 1,2	7,8 ± 1,0	8,0 ± 0,7
t ^L _{1/2} (β) (heure)*	8,6 ± 1,6	7,6 ± 1,2	7,6 ± 1,0	7,8 ± 0,3

* 0 - 48 heures pour les doses de 150, de 500 et de 1 500 mg et 0 - 52 heures pour la dose de 3 000 mg

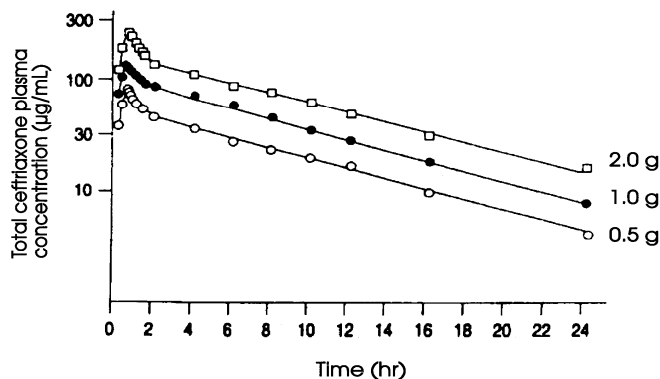
** 0 - 2 heures pour les doses de 150, de 500 et de 1 500 mg et 0 - 1 heure pour la dose de 3 000 mg

Perfusion pendant 30 minutes

Une seule dose

On a administré par perfusion, à une vitesse constante pendant 30 minutes, une seule dose de 500, de 1 000 et de 2 000 mg de ceftriaxone dans 100 mL de solution salée, à 12 volontaires en bonne santé (dix hommes et deux femmes, âge moyen de 35 ans). Les courbes de la concentration plasmatique totale moyenne en fonction du temps de chacune des doses sont illustrées à la figure 2. Ces courbes étaient biphasiques et elles ont été adaptées à un modèle linéaire à deux compartiments.

Figure 2 – Variations de la concentration plasmatique moyenne de la ceftriaxone totale en fonction du temps, après la perfusion d’une seule dose



Axe des y : Concentration plasmatique de la ceftriaxone totale (µg/mL)

Axe des x : Temps (h)

Les fractions moyennes de ceftriaxone récupérées dans l’urine sous forme inchangée, pendant une période de 48 heures, à des doses de 500 mg, de 1 000 mg et de 2 000 mg, ont été de $41 \pm 8 \%$, de $39 \pm 5 \%$ et de $43 \pm 10 \%$, respectivement. Les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone, mesurées à divers intervalles, sont présentées au tableau 14.

Tableau 14
Concentrations urinaires de ceftriaxone après la perfusion d’une seule dose

Intervalle (heure)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)		
	Dose (mg)		
	500	1 000	2 000
0-2	526 ± 303	995 ± 734	2 692 ± 1 403
2-4	366 ± 203	855 ± 615	1 976 ± 1 047
4-8	142 ± 63	293 ± 163	757 ± 437
8-12	87 ± 45	147 ± 66	274 ± 119
12-24	70 ± 25	132 ± 47	198 ± 93

On a mesuré divers paramètres pharmacocinétiques, dont les valeurs moyennes sont présentées au tableau 15.

Tableau 15

Pharmacocinétique de la ceftriaxone après la perfusion d'une seule dose

Paramètres pharmacocinétiques	Dose (mg)		
	500	1 000	2 000
ASC [†] _(0-∞) (mcg.h/mL)	551 ± 91	1 006 ± 118	1 703 ± 203
Vd [†] (β) (L)	8,8 ± 1,22	9,2 ± 1,05	10,3 ± 1,01
t [†] _{1/2} (β) (heure)	6,5 ± 0,72	6,2 ± 0,76	5,9 ± 0,69
Cl [†] _p (mL/min)	15,5 ± 2,4	16,8 ± 2,1	19,8 ± 2,5
Cl [†] _R (mL/min) (0-2 h)	7,3 ± 1,3	9,0 ± 1,6	15,3 ± 3,9

Plusieurs doses

On a administré par perfusion, à une vitesse constante pendant 30 minutes, sept doses de 500, de 1 000 ou de 2 000 mg de ceftriaxone, à intervalles de 12 heures, à des volontaires en bonne santé. Les doses de 500 et de 1 000 mg ont été administrées à 12 hommes (âge moyen de 29 et de 31 ans, respectivement) et les doses de 2 000 mg, à 11 hommes et une femme (âge moyen de 33 ans). Les concentrations plasmatiques maximales, minimales et moyennes de la ceftriaxone totale sont présentées au tableau 16.

Tableau 16
Valeurs des C_{max}, C_{min} et C_{moy} de la ceftriaxone totale
après la perfusion de plusieurs doses

Dose (mg)	C _{max} (mcg/mL)	C _{min} (mcg/mL)	C _{moy} (mcg/mL)	
500	Première dose	79 ± 11,5	15 ± 4,5	-
	Dernière dose	101 ± 12,7	20 ± 5,5	41 ± 7
1 000	Première dose	145 ± 11	30 ± 6	-
	Dernière dose	168 ± 25	35 ± 9,2	72 ± 13
2 000	Première dose	255 ± 41	45 ± 11	-
	Dernière dose	280 ± 39	59 ± 21	118 ± 19

Les concentrations plasmatiques du médicament ont atteint un équilibre dynamique le quatrième jour. L'accumulation de ceftriaxone dans le plasma était de 35 %, de 20 % et de 21 %, après l'administration de doses de 500, de 1 000 et de 2 000 mg, respectivement. L'accumulation prévue était de 40 %.

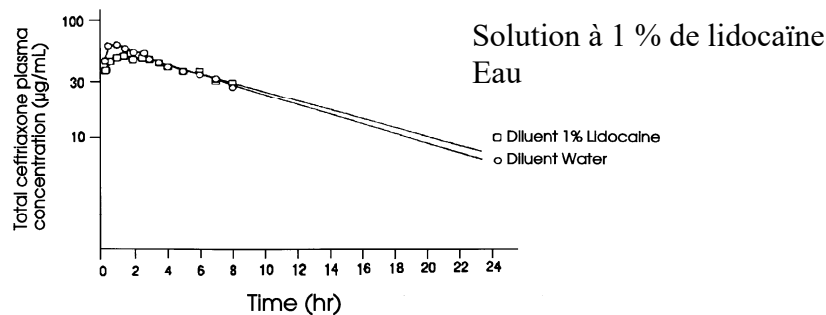
Administration intramusculaire

La biodisponibilité de la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire est d'environ 100 %.

Une seule dose

On a administré, par voie intramusculaire, une seule dose de 500 mg de ceftriaxone, reconstituée dans de l'eau ou dans une solution à 1 % de lidocaïne, à six volontaires de sexe masculin en bonne santé (âge moyen de 36 ans). Les courbes de la concentration plasmatique moyenne de la ceftriaxone totale en fonction du temps sont illustrées à la figure 3.

Figure 3 - Variations de la concentration plasmatique moyenne de la ceftriaxone totale en fonction du temps, après l'administration intramusculaire d'une seule dose



Axe des y : Concentration plasmatique de la ceftriaxone totale ($\mu\text{g/mL}$)

Axe des x : Temps (h)

Au cours d'une période de 72 heures, on a récupéré dans l'urine 225 ± 40 mg et 229 ± 26 mg de ceftriaxone sous forme inchangée, après l'administration de préparations reconstituées avec de l'eau et avec la solution à 1 % de lidocaïne, respectivement. Les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone, mesurées à divers intervalles, sont présentées au tableau 17.

Tableau 17
Concentrations urinaires de ceftriaxone
après l'administration i.m. d'une seule dose de 500 mg

Intervalle (heure)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)	
	Solvant	
	Eau	Solution à 1 % de lidocaïne
0-2	176 ± 129	176 ± 135
2-4	223 ± 156	215 ± 124
4-6	213 ± 93	298 ± 111
6-8	198 ± 96	216 ± 83
8-24	99 ± 44	111 ± 43

On a mesuré divers paramètres pharmacocinétiques dont les valeurs moyennes sont présentées au tableau 18. On n'a noté aucune différence significative entre les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques des deux préparations.

Tableau 18
Pharmacocinétique de la ceftriaxone
après l'administration i.m. d'une seule dose de 500 mg

Paramètres pharmacocinétiques	Solvant	
	Eau	Solution à 1 % de lidocaïne
C_{max} (mcg/mL)	67,0 ± 9,7	55,8 ± 4,5
$ASC_{(0-\infty)}^{\dagger}$ (mcg.h/mL)	709 ± 58	728 ± 63
$t_{1/2(\beta)}^{\dagger}$ (h)	8,5 ± 0,7	8,4 ± 0,5
$Cl_R^{\dagger}(0-8 \text{ h})$ (mL/min)	6,9 ± 0,5	6,6 ± 0,5

Plusieurs doses

On a administré par voie intramusculaire, à 12 heures d'intervalle, sept doses de 500 ou de 1 000 mg de ceftriaxone, reconstituée dans une solution à 1 % de lidocaïne, à 12 volontaires en bonne santé (dix hommes et deux femmes, âge moyen de 36 ans). Les concentrations plasmatiques maximales, minimales et moyennes de la ceftriaxone totale sont présentées au tableau 19.

Tableau 19
Valeurs des C_{max} , C_{min} et C_{moy} de la ceftriaxone totale
après l'administration i.m. de plusieurs doses

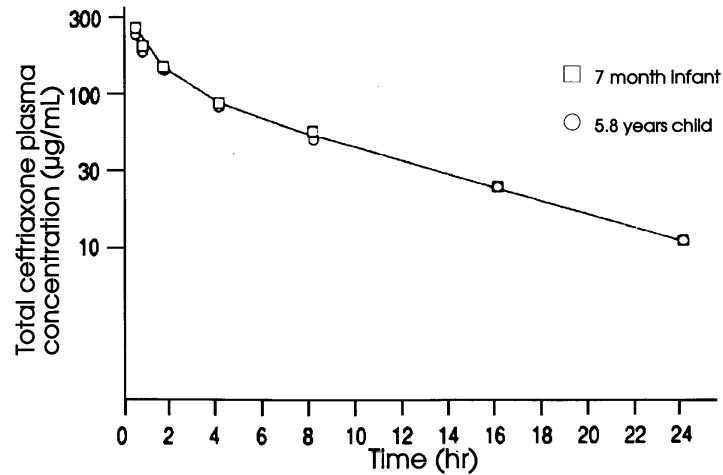
Dose (mg)		C_{max} (mcg/mL)	C_{min} (mcg/mL)	C_{moy} (mcg/mL)
500	Première dose	49 ± 11	16 ± 5	-
	Dernière dose	65 ± 8	24 ± 6	46 ± 6
1 000	Première dose	81 ± 12	29 ± 7	-
	Dernière dose	114 ± 16	39 ± 8	70 ± 10

Les concentrations plasmatiques maximales de ceftriaxone ont été atteintes de 0,75 à 3 heures (moyenne de 1,7 heure) après l'administration du médicament. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été observées après l'administration de la troisième dose (des deux schémas posologiques utilisés) et les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre ont été maintenues. L'indice d'accumulation moyen observée était de 1,36 et de 1,29 après l'administration de plusieurs doses de 500 mg et de 1 000 mg de ceftriaxone, respectivement. Ces valeurs ne sont pas significativement différentes des indices d'accumulation moyens prévus de 1,40 et 1,36.

Effet de l'âge sur la pharmacocinétique

La figure 4 illustre de façon représentative la variation de la concentration plasmatique de la ceftriaxone totale en fonction du temps chez un nourrisson (de 7 mois) et un enfant (de 5,8 ans), ayant reçu chacun une seule dose de 50 mg/kg par injection intraveineuse, pendant 5 minutes.

Figure 4 - Variation de la concentration plasmatique totale en fonction du temps après l'administration d'une seule dose de ceftriaxone chez un nourrisson et un enfant.



Axe des y : Concentration plasmatique de la ceftriaxone totale ($\mu\text{g/mL}$)

Axe des x : Temps (h)

Nourrisson de 7 mois

Enfant de 5,8 ans

Le tableau 20 présente un résumé des modifications des paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone, liées à l'âge. Selon les résultats des épreuves de laboratoire, les fonctions rénale et hépatique des sujets étaient normales. La ceftriaxone sodique a été administrée par injection intraveineuse en bolus, pendant 2 à 5 minutes, ou par perfusion, pendant 30 minutes. Il semble que les fluctuations liées à l'âge, observées dans la demi-vie, soient dues à des modifications de la clairance plasmatique générale.

Tableau 20
Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) fondés sur la concentration plasmatique de la ceftriaxone totale chez divers groupes d'âge

Sujets et affection sous-jacente	N	Dose moyenne de ceftriaxone (mg/kg)	Âge	$t_{1/2}(\beta)$ (h)	Vd^T (β) (L/kg)	Cl^T_p (mL/min/kg)	fu (%)
NOUVEAU-NÉS Syndrome de détresse respiratoire (20)*, méningite ou bactériémie (4)*	24	50	1 - 8 jours	18,6 ± 6,9	0,50 ± 0,15	0,34 ± 0,13	72 ± 20
	10	86	9 - 30 jours	9,7 ± 3,9	0,65 ± 0,28	0,93 ± 0,66	75 ± 21
Méningite ou bactériémie							
NOURRISSONS Méningite ou bactériémie (9)*, infection virale ou épilepsie (2)*	11	50 (2)* ou 95 (9)*	1 - 12 mois	7,2 ± 3,2	0,54 ± 0,25	0,93 ± 0,40	55 ± 20
ENFANTS Infection virale ou épilepsie	5	50	2 - 6 ans	6,6 ± 0,6	0,40 ± 0,08	0,71 ± 0,15	52 ± 4,7
ADULTES Volontaires en bonne santé	50	13, 14, 25 ou 27	18 - 49 ans	7,3 ± 1,6	0,16 ± 0,03	0,24 ± 0,06	44 ± 9,8
PERSONNES ÂGÉES Volontaires en bonne santé	9	14 ou 27	50 - 74 ans	8,3 ± 2,2	0,15 ± 0,02	0,23 ± 0,07	39 ± 11
	11	14 (1)* ou 24 (10)*	75 - 92 ans	14,2 ± 2,9	0,15 ± 0,03	0,14 ± 0,04	-

* n

Effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique

On a administré à 12 patients anéphriques (six hommes et six femmes, âge moyen de 54 ans, clairance de la créatine < 10 mL/min), une seule dose de 150, de 500 et de 1 500 mg de ceftriaxone sodique par voie intraveineuse, pendant 5 minutes. Chez dix de ces patients, la valeur de la clairance non rénale du médicament libre était similaire à celle de sujets en bonne santé. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez ces dix patients sont présentés au tableau 21. La valeur moyenne de la demi-vie d'élimination était légèrement plus élevée que chez les sujets en bonne santé.

Tableau 21

Paramètres pharmacocinétiques	150 mg (N = 4)	500 mg (N = 2)	1 500 mg (N = 4)
$t_{1/2}^T(\beta)$ (h)	12,4 ± 1,8	7,7, 10,3	11,8 ± 2,4
$t_{1/2}^L(\beta)$ (h)	12,1 ± 1,8	7,4, 10,0	9,1 ± 1,0
$Vd^T(\beta)$ (L)	9,9 ± 1,9	9,7, 12,6	13,0 ± 2,3
$Vd^L(\beta)$ (L)	115,8 ± 35,2	69,4, 136,9	86,6 ± 17,7
Cl_p^T (mL/min)	9,3 ± 2,1	14,5, 14,1	12,9 ± 1,8
Cl_p^L (mL/min)	109,7 ± 22,4	108,1, 158,8	119,7 ± 32,5

Deux de ces patients ont présenté une baisse de la clairance non rénale indiquant une perturbation de l'élimination biliaire, non décelable lors des tests d'exploration fonctionnelle hépatique standards. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques mesurés chez ces deux patients sont présentées au tableau 22. On a observé chez ces patients une demi-vie d'élimination sensiblement plus longue et une clairance corporelle totale plus faible.

Tableau 22

Paramètres pharmacocinétiques	500 mg (N = 2)
$t_{1/2}^T(\beta)$ (h)	20,0, 34,8
$t_{1/2}^L(\beta)$ (h)	18,4, 32,0
$Vd^T(\beta)$ (L)	9,5, 13,3
$Vd^L(\beta)$ (L)	79,0, 78,1
Cl_p^T (mL/min)	5,5, 4,4
Cl_p^L (mL/min)	49,3, 27,9

La dialyse péritonéale n'a pas réussi à éliminer la ceftriaxone et l'hémodialyse n'a pas été très efficace non plus.

Effet d'un dysfonctionnement hépatique sur la pharmacocinétique

On a étudié la pharmacocinétique de la ceftriaxone totale chez huit patients (cinq hommes et trois femmes, âge moyen de 46 ans) atteints d'une maladie hépatique, ayant reçu une seule dose de 1 000 mg par voie intraveineuse. La demi-vie de la ceftriaxone se situait dans l'intervalle normal observé chez des sujets en bonne santé, sans égard à la gravité de la maladie. Chez les deux patients souffrant de cirrhose décompensée avec ascite, on a constaté une réduction de l'aire sous la courbe de même qu'une élévation significative de la clairance corporelle totale et du volume de distribution (tableau 23). Chez les six autres patients, ces paramètres étaient semblables à ceux des sujets en bonne santé.

Tableau 23

Hépatopathie (N)	Stéatose du foie (2), cirrhose compensée (2), fibrose du foie (1), lésions au foie avec cholestase intrahépatique (1)	Cirrhose décompensée avec ascite (2)
Paramètres pharmacocinétiques		
$ASC^T_{(0-\infty)}$ (mcg.h/mL)	1 160 ± 217	597 ± 49
Cl^T_p (mL/min)	14,9 ± 3,2	28,1 ± 2,3
$Vd^T(\beta)$ (L)	10,9 ± 0,8	21,9 ± 3,7
$t^T_{1/2}(\beta)$ (h)	8,8 ± 2,1	9,0 ± 0,8
fu (%)	61,7 ± 16,9	74,8 ± 3,5

Concentration de ceftriaxone dans le liquide interstitiel et les liquides organiques

Liquide des bulles cutanées

La ceftriaxone pénètre rapidement dans le liquide des bulles cutanées. Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone totale dans le plasma et les bulles cutanées sont présentés au tableau 24. L'élimination de la ceftriaxone du liquide des bulles cutanées est légèrement moins rapide que celle du plasma.

Tableau 24

Paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone totale dans le plasma et le liquide de bulles cutanées

Sujets (volontaires en bonne santé)			Dose (mg)	Voie d'admin.	Plasma		Liquide de bulles cutanées			
N	Sexe	Âge (ans)			ASC ^T (mcg.h/mL)	t ^T _{1/2} (h)	C _{max} (mcg/mL)	C _{min} (mcg/mL)	ASC ^T (mcg.h/mL)	t ^T _{1/2} (h)
6	M	21-37	Une seule dose 500 mg	i.v.	610 ± 122	8,8 ± 1,7	32,7 ± 7,0	-	569 ± 134	10,4 ± 2,7
12	6M 6F	19-24	Plusieurs doses 1 000 mg toutes les 12 h, pendant 5 jours Première dose Dernière dose	i.v.						
					1 218 ± 301	6,3 ± 1,2	36,0 ± 10,6	13,6 ± 7,5	448 ± 159	8,3 ± 2,9
			1 076 ± 169		6,7 ± 1,1	67,0 ± 22,0	39,8 ± 14,2	513 ± 213	15,0 ± 4,1	
			2 000 mg toutes les 24 h, pendant 5 jours Première dose Dernière dose							
					1 987 ± 280	6,5 ± 0,9	38,6 ± 10,1	14,5 ± 8,3	767 ± 460	11,5 ± 5,7
					1 940 ± 253	7,2 ± 1,0	68,9 ± 19,7	27,1 ± 7,9	1 002 ± 285	12,8 ± 8,0

Liquide céphalorachidien (LCR)

On a administré par injection intraveineuse pendant 5 minutes, une dose de 50 mg/kg de ceftriaxone à sept nourrissons (de 4,5 à 15,6 mois) et un enfant (4,3 ans) et une dose de 75 mg/kg, à huit nourrissons (de 3,1 à 9,8 mois). Les sujets étaient atteints de méningite bactérienne ou de ventriculite. En moyenne, 3 heures après l'administration des doses de 50 et de 75 mg/kg, les concentrations moyennes de ceftriaxone dans le liquide céphalorachidien (LCR) étaient de $4,5 \pm 3,5$ et de $6,0 \pm 3,9$ mcg/mL, respectivement.

On a administré une seule injection intramusculaire de ceftriaxone sodique à 108 patients présentant une méningite purulente. Les sujets ont été répartis en trois groupes, selon la dose administrée. Les doses moyennes (\pm écart type) administrées étaient de $21 \pm 2,6$, de $36 \pm 2,4$ et de $52 \pm 1,1$ mg/kg. Soixante-deux patients étaient âgés de 10 jours à 2 ans, dix-huit avaient de 2 à 9 ans, neuf de 10 à 19 ans et les dix-neuf autres patients de 20 à 83 ans. L'étude portait sur 61 sujets de sexe masculin et 47 sujets de sexe féminin. Les concentrations de ceftriaxone dans le LCR ont été moins élevées que celles dans le sérum. Les concentrations moyennes de ceftriaxone, mesurées à différents intervalles, sont indiquées au tableau 25. Les concentrations mesurées chez les patients atteints de méningite purulente sont divisées en deux catégories, selon les résultats des tests bactériologiques (positifs ou négatifs).

À des doses égales ou supérieures à 35 mg/kg, les concentrations de ceftriaxone dans le LCR étaient supérieures à 2 mcg/mL pendant les 24 heures suivant l'administration d'une seule injection intramusculaire.

Tableau 25

**Concentrations de ceftriaxone dans le LCR
après une injection intramusculaire chez 108 patients**

Cultures du LCR	Dose de ceftriaxone mg/kg (N ^{bre} de patients)	Concentrations de ceftriaxone dans le LCR (mcg/mL) (Nombre de dosages)			
		2 ^e heure	6 ^e heure	12 ^e heure	24 ^e heure
Positives	$21 \pm 2,6$ (23)	$3,70 \pm 1,78$ (13)	$3,17 \pm 1,34$ (13)	$2,44 \pm 1,33$ (13)	$1,70 \pm 1,52$ (6)
	$36 \pm 2,4$ (14)	$3,36 \pm 2,36$ (6)	$5,72 \pm 3,25$ (10)	$2,68 \pm 2,59$ (7)	$2,25 \pm 1,54$ (11)
	$52 \pm 1,1$ (49)	$5,66 \pm 2,60$ (16)	$6,80 \pm 1,76$ (26)	$5,62 \pm 6,48$ (4)	$2,65 \pm 1,67$ (18)
Négatives	41,7 (22)	$2,94 \pm 4,48$ (5)	$3,21 \pm 2,25$ (10)	$4,55 \pm 7,35$ (5)	$1,64 \pm 1,45$ (18)

Bile hépatique

On a mesuré les concentrations de ceftriaxone dans des échantillons de bile provenant de huit patients (cinq femmes et trois hommes, âge moyen de 64 ans) devant subir une intervention chirurgicale en raison d'une cholécystite chronique avec cholélithiase (N = 5) ou d'une autre maladie biliaire (N = 3). On a administré une dose de 500 mg de ceftriaxone sodique par voie intraveineuse, toutes les 12 heures, pendant sept jours. Les échantillons de bile ont été prélevés tous les jours, à l'aide d'un drain en T, à divers intervalles après l'administration du médicament.

On a décelé de la ceftriaxone dans tous les échantillons. Chez deux patients, les concentrations biliaires de ceftriaxone ont été constamment inférieures à 16 mcg/mL, tandis qu'elles se sont situées entre 35 et 924 mcg/mL chez les six autres patients.

On a également mesuré les concentrations totales de calcium dans la bile hépatique. Les produits ioniques du calcium et de la ceftriaxone se sont situés entre 0,51 et $3,5 \times 10^{-6}$. La valeur-seuil de la précipitation du sel calcique de la ceftriaxone est de $3,16 \times 10^{-4}$.

Bile vésiculaire

On a administré cinq doses (cinq patients) ou trois doses (deux patients) de 2 g de ceftriaxone sodique, toutes les 12 heures, à sept patients (quatre femmes et trois hommes, âge moyen de 49 ± 16 ans) ayant des taux d'enzymes hépatiques relativement normaux. La dernière injection a été administrée de 0,1 à 5,3 heures (moyenne de 2,7) avant la cholécystectomie. Au moment de l'opération, les concentrations de ceftriaxone dans la bile vésiculaire des sept patients se situaient entre 2 970 et 5 884 mcg/mL. La concentration totale moyenne de calcium dans la bile vésiculaire était de $5,1 \pm 1,3$ mmol/L. Le produit ionique calculé se situait entre $2,4 \times 10^{-5}$ et $6,2 \times 10^{-5}$.

Interaction *in vitro* entre la ceftriaxone et le calcium

Deux études *in vitro* ont été menées, l'une sur du plasma d'adultes et l'autre sur du plasma provenant du sang de cordons ombilicaux, afin d'évaluer l'interaction entre la ceftriaxone et le calcium. De la ceftriaxone à des concentrations de 0,1 à 1 mM (de 55 à 555 mcg/mL) a été incubée pendant 2 heures avec du calcium à des concentrations de 2 à 12 mM (de 80 à 480 mcg/mL). On a observé une réduction statistiquement significative de la quantité de ceftriaxone récupérée dans le plasma à des concentrations de calcium de 6 mM (240 mcg/mL) ou plus dans le plasma des adultes et de 4 mM (160 mcg/mL) ou plus dans le plasma provenant de cordons ombilicaux. Ces mesures incluaient les quantités totales de ceftriaxone et de calcium libres et liées aux protéines. La différence observée lors des analyses pourrait refléter la présence de précipités de ceftriaxone calcique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a établi la toxicité aiguë de la ceftriaxone chez la souris, le rat et le lapin (tableau 26).

Tableau 26
Toxicité aiguë de la ceftriaxone

Voie d'admin.	Espèce	Souche	Sexe	DL ₅₀ mg/kg (intervalle de confiance de 95 %)	Signes
i.v.	Souris	CFI	M	1 840 (1 750 - 1 930)	Salivation, dépression respiratoire, tremblements
			F	2 150 (1 940 - 2 420)	
		ICR-SLC	M	3 000 (2 778 - 3 240)	Tremblements transitoires, démarche titubante, respiration irrégulière, accélération de la respiration, sédation, convulsions générales
			F	2 800 (2 617 - 2 996)	
	Rats	Sprague Dawley-CD	M,F	2 240 (2 040-2 500)	Ataxie, cyanose, dépression respiratoire, salivation, réaction de Straub, spasmes des muscles extenseurs
			M,F	2 175 (2 033-2 327)	Raideur générale, spasmes toniques, dyspnée, démarche titubante, respiration irrégulière, sédation, démarche ataxique, hypertrophie du cæcum chez la plupart des animaux
Rats* (nouveau-nés)	CD	M,F	1 900 (1 600-3 100)	Perte du réflexe de redressement, dépression respiratoire, cyanose, respiration laborieuse, agressivité	
Lapins	Nouvelle-Zélande blancs	M,F	240 (69-700)	Diminution de l'activité motrice, dépression respiratoire, diarrhée, état de faiblesse générale, irritation du gros intestin, congestion du thymus, pâleur myocardique ou hémorragie	
S.C.	Souris	IRC-SLC	M,F	> 5 000	Aucun signe rapporté
	Rats	Sprague Dawley	M,F	> 5 000	Sédation, anorexie, ataxie, analgésie, respiration irrégulière, convulsions, hypertrophie du cæcum
	Souris	IRC-SLC	M,F	> 10 000	Aucun signe rapporté
P.O.	Rats	Sprague Dawley	M,F	> 10 000	Hypertrophie du cæcum
I.P.	Rats** (nouveau-nés)	CD	M,F	> 2 000	Pâleur

* âgés de 14 jours

** âgés de plus de 24 heures

Au cours d'une étude évaluant plusieurs doses, on a administré à des beagles suisses (un de chaque sexe) des doses intraveineuses de 100, de 200, de 400, de 800, de 1 600, de 2 x 1 600 (intervalle de 12 heures entre les doses) et de 3 x 1 600 (intervalle de 8 heures entre les doses) mg/kg de ceftriaxone par jour. Les doses de 400 mg/kg et plus ont entraîné des gémissements, des halètements et des hurlements transitoires; un des chiens a présenté quelques convulsions cloniques. On a pu éviter en grande partie la manifestation des symptômes, en administrant lentement la ceftriaxone, par voie intraveineuse. Une démarche titubante réversible, une certaine lassitude et des étourdissements ont été observés après l'administration de toutes les doses de 1 600 mg/kg. On a également noté une hausse des taux d'ALT (augmentation par un facteur de 12 chez un chien) et de phosphatase alcaline dans certains cas. L'autopsie a révélé que la vésicule biliaire de deux chiens était largement contractée, mais elle ne contenait pas de concrétions.

Dans le cadre d'une autre étude, des doses croissantes de 3,6, de 12, de 36, de 120, de 360 et de 1 200 mg/kg de ceftriaxone ont été administrées par voie intraveineuse, à quatre beagles (deux/sexe), à intervalles de un à deux jours. Les signes et symptômes suivants, liés à la dose, ont été observés : haut-le-cœur, vomissements, tremblement de la tête, grattement des oreilles, érythème, œdème autour des yeux et du museau ainsi que lèchement et halètements sporadiques. La plupart de ces symptômes ont été observés chez un seul chien, qui a peut-être répondu de façon inhabituelle au médicament. L'administration de la dose de 1 200 mg/kg a entraîné une augmentation du taux d'ALT d'environ 10 fois chez un chien et d'environ 3,5 fois chez un autre. Lors de l'autopsie effectuée 25 jours après l'administration de la dernière dose, on a noté la présence d'un sédiment amorphe gris-blanc, non pierreux, dans la vésicule biliaire de trois des quatre chiens.

Études de toxicité avec plusieurs doses

Rats

Au cours d'une étude d'une durée de deux semaines, des groupes de huit rats Füllinsdorf mâles ont reçu, par voie intraveineuse, des doses de ceftriaxone de 0, de 25 ou de 60 mg/kg/jour. On a noté une légère réduction du gain de poids corporel de 9,2 % et de 20,1 %, chez les groupes ayant reçu 25 et 60 mg/kg/jour, respectivement. Le poids moyen de la glande thyroïde était de 11 à 14 % plus élevé chez les groupes traités que chez le groupe témoin. On a signalé une baisse de 50 % du taux plasmatique de bilirubine chez les rats traités, ainsi qu'une réduction du nombre de leucocytes.

Lors d'une étude d'une durée de quatre semaines, on a administré par voie intraveineuse des doses de 0, de 25, de 125 ou de 600 mg/kg/jour de ceftriaxone, à des groupes de 24 rats (douze/sexe). La tolérance locale et générale a été bonne, mais l'administration rapide de 600 mg/kg/jour a provoqué des étourdissements légers transitoires, de l'apathie, de la lassitude et une respiration profonde. On a noté une certaine alopecie chez deux mâles et quatre femelles du groupe ayant reçu la dose élevée et chez un mâle du groupe ayant reçu la dose intermédiaire. Chez les mâles recevant la dose de 600 mg/kg/jour, on a observé une réduction du gain de poids d'environ 7 %. Lors de la 4^e semaine de l'étude, une réduction de 18,5 % et de 40,0 % du

volume urinaire a été observée chez les rats ayant reçu les doses de 125 et de 600 mg/kg/jour, respectivement, comparativement au groupe témoin. Également, pendant la 4^e semaine, deux rats (un de chaque sexe) ayant reçu 600 mg/kg/jour ont été saisis de convulsions immédiatement après l'injection et sont morts. L'autopsie a révélé une hypertrophie marquée du cæcum chez tous les rats ayant reçu des doses de 125 et de 600 mg/kg/jour. Chez les rats ayant reçu la dose élevée, on a noté une augmentation du poids absolu des glandes surrénales de 18 % chez les mâles et de 10 % chez les femelles. On a également observé une réduction du poids absolu moyen du foie de 10 % et de 17 % chez les mâles ayant reçu des doses de 125 et de 600 mg/kg/jour, respectivement.

On a administré à des rats Sprague-Dawley (seize/sexe/dose), par voie intraveineuse, des doses de 0, de 100, de 350 ou de 1 225 mg/kg/jour de ceftriaxone, pendant 13 semaines, puis on a observé six rats par sexe et par dose, pendant une période de récupération de cinq semaines. En raison de graves lésions au point d'injection, les rats ayant survécu au traitement par la dose de 1 225 mg/kg/jour ont été soit sacrifiés au 42^e jour, soit gardés en observation pendant une période de récupération de quatre semaines. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, on a observé une démarche titubante transitoire et une respiration accélérée. Deux femelles de ce groupe ont été atteintes de convulsions et de dyspnée après 31 et 35 jours de traitement et sont mortes par la suite. Comparativement au groupe témoin, des modifications hématologiques et des fluctuations de la chimie sanguine ont été signalées seulement chez le groupe ayant reçu 1 225 mg/kg/jour. Ces changements comprenaient une augmentation de 12 à 13 % du volume globulaire moyen et une augmentation de 14 % de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine chez les deux sexes, de même qu'une hausse de 2 % du taux sérique de sodium et une baisse de 2,5, de 3,3 et de 14 % de la concentration d'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire, respectivement, chez les femelles. Toutes ces valeurs sont revenues à la normale pendant la période de récupération. L'autopsie a montré une occlusion vasculaire au point d'injection, chez les groupes ayant reçu des doses de 350 et de 1 225 mg/kg/jour. On a constaté une hypertrophie du cæcum chez la plupart des rats traités, mais le volume du cæcum est revenu à la normale au cours de la période de récupération. Chez la moitié des rats des deux sexes du groupe ayant reçu la dose de 1 225 mg/kg/jour, on a observé un léger saignement pétéchial dispersé au niveau des parties sous-capsulaires du thymus. Ce phénomène n'a pas été noté chez les animaux faisant partie du groupe soumis à la récupération.

Chiens

Dans le cadre d'une étude d'une durée de deux semaines, on a administré des doses de 0, de 25 ou de 60 mg/kg/jour de ceftriaxone, par voie intraveineuse, à des beagles Füllinsdorf mâles (deux/groupe). Le gain pondéral moyen a été de 8 % dans le groupe témoin, de 4 % dans le groupe sous faible dose et de 2 % dans le groupe sous dose élevée. On a observé de légères baisses des taux sériques de gammaglobuline et de potassium, ainsi qu'une légère hausse de la bilirubine totale, de l'albumine sérique et du ratio albumine/globuline; toutes ces modifications étaient associées à la dose.

Lors d'une étude d'une durée de quatre semaines, on a administré par voie intraveineuse, des doses de 0, de 25, de 150 ou de 400 mg/kg/jour de ceftriaxone, à des groupes de beagles (deux ou trois/sexe/dose). En début de traitement, l'injection du médicament a provoqué des

vomissements chez un chien du groupe ayant reçu la dose intermédiaire et chez tous les chiens du groupe ayant reçu la dose élevée. À la fin de l'étude, les chiens ayant reçu la dose de 400 mg/kg/jour présentaient une température rectale légèrement élevée. Après quatre semaines de traitement, on a observé une réduction d'environ 10 % du nombre de lymphocytes chez les groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée. Quatre semaines après le début du traitement, les taux d'ALT étaient 4,3, 6,4 et 29 fois plus élevés et les taux de phosphatase alcaline étaient 2,7, 1,9 et 3,2 fois plus élevés chez un chien ayant reçu la dose intermédiaire et deux chiens ayant reçu la dose élevée, respectivement. L'autopsie a montré la présence de concrétions pierreuses et parfois grumelées dans la vésicule biliaire de cinq des six chiens ayant reçu la dose intermédiaire et chez tous les chiens ayant reçu la dose élevée; ces concrétions étaient composées principalement du sel calcique de la ceftriaxone. La bile des chiens ayant reçu la dose élevée était normale, mais elle contenait presque deux fois plus d'acides biliaires et 50 % moins de fer. À l'examen histologique, on a observé une hémorragie périvasculaire, une périartérite ou une périphlébite au point d'injection. On a également noté une tendance à la dégénérescence albumineuse légèrement plus élevée des cellules hépatiques centrolobulaires et une certaine prolifération des canaux pseudobiliaires, chez le groupe ayant reçu la dose élevée.

Dans une étude d'une durée de 4,5 semaines, on a administré de la ceftriaxone par voie intraveineuse à des groupes de quatre beagles Füllinsdorf (deux/sexe/groupe), à des doses de 0 mg/kg/jour, de 50 mg/kg/jour, de 50 mg/kg, deux fois par jour, de 50 mg/kg, trois fois par jour, ou de 75 mg/kg, trois fois par jour. Les variations observées dans certains paramètres hématologiques et dans les résultats des tests d'exploration fonctionnelle hépatique, quoique statistiquement significatives, ont été considérées comme étant situées dans les limites des valeurs normales et non reliées à la dose. Lors de l'autopsie, des concrétions contenant 30 à 40 % du sel calcique de la ceftriaxone ont été décelées dans la vésicule biliaire de deux des quatre chiens ayant reçu la dose de 50 mg/kg, deux fois par jour, de deux des quatre chiens ayant reçu la dose de 50 mg/kg, trois fois par jour, et de trois des quatre chiens ayant reçu la dose de 75 mg/kg, trois fois par jour. Un précipité muqueux et floconneux contenant 3 % ou moins du sel calcique de la ceftriaxone a été décelé dans la vésicule biliaire des chiens ayant reçu 50 mg/kg/jour, de même que dans celle d'un chien de chacun des autres groupes traités. L'examen histologique a révélé un gonflement mineur des cellules hépatiques centrolobulaires et la présence de cristaux polarisants dans la lumière de la vésicule biliaire d'un chien ayant reçu la dose de 50 mg/kg, trois fois par jour, et de trois chiens ayant reçu la dose de 75 mg/kg, trois fois par jour.

Au cours d'une étude d'une durée de cinq semaines, des groupes de huit chiens beagles (quatre/sexe/groupe) ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse, à des doses de 0, de 60, de 120 ou de 240 mg/kg/jour. On a laissé un animal par sexe et par groupe récupérer pendant quatre semaines. Les chiens ont été nourris trois fois par jour. Des vomissements occasionnels ont été observés chez tous les groupes traités, incluant le groupe témoin. Chez les groupes ayant reçu des doses de 120 et de 240 mg/kg/jour, on a signalé une réduction statistiquement non significative, indépendante de la dose, de la numération plaquettaire moyenne (27 % chez les mâles et 41 % chez les femelles), à la fin de la période de traitement de cinq semaines. On a observé une hausse sporadique des taux de phosphatase alcaline et de transaminases chez certains animaux traités (augmentation de 1,5 à 2 fois). On n'a relevé aucun signe de précipitation dans la vésicule biliaire.

Dans le cadre d'une autre étude d'une durée de cinq semaines, des groupes de chiens beagle, composés de deux mâles et de deux femelles, ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse, à des doses de 200 ou de 400 mg/kg/jour. On a trouvé des précipités dans la bile de trois des quatre chiens qui ont été sacrifiés à la fin du traitement, mais aucun précipité n'a été découvert dans la bile des quatre chiens qui ont été sacrifiés après une période de récupération de cinq semaines. Le chien dont la bile ne contenait aucun précipité après cinq semaines de traitement (à la dose de 400 mg/kg/jour) avait mangé peu de temps après chaque injection. L'analyse a montré que les précipités contenaient de la ceftriaxone (0,32 - 0,57 $\mu\text{mol}/\text{mg}$) et du calcium (0,25 - 0,47 $\mu\text{mol}/\text{mg}$). Les concentrations biliaires de calcium étaient légèrement plus faibles chez les chiens traités (0,30 - 0,37 mg/mL) que chez les chiens non traités (0,38 - 0,39 mg/mL).

Afin de déterminer s'il y avait une association entre la formation de précipités et les habitudes alimentaires, on a administré, par voie intraveineuse, une seule dose de 200 ou de 450 mg/kg de ceftriaxone aux beagles, trois heures avant l'autopsie. Des précipités biliaires ont été trouvés chez tous les chiens ayant reçu le médicament après un jeûne de 24 heures, mais aucun précipité n'a été décelé chez les chiens nourris immédiatement avant ou immédiatement après l'injection. Le volume biliaire et la concentration de calcium dans la bile vésiculaire étaient presque deux fois plus élevés et la concentration de ceftriaxone dans la bile vésiculaire (excluant les précipités) était plus de cinq fois plus élevée chez les chiens privés de nourriture que chez les chiens nourris.

Dans une étude menée *in vitro*, la bile de chiens à jeun mélangée à une quantité égale d'une solution de ceftriaxone à 10 % ou à 5 % diluée dans du sérum de chien à 37 °C, a entraîné une précipitation dans les 10 et 24 heures, respectivement. Dans le cas des chiens nourris, la même expérience n'a donné lieu à la formation d'aucun précipité, même en utilisant une concentration de ceftriaxone de 10 %.

D'autres études de longue durée menées chez des beagles ont montré que l'administration de ceftriaxone par voie intraveineuse, pendant cinq semaines, à des doses de 60, de 120 ou de 240 mg/kg/jour, à des chiens (trois/sexe/dose) nourris trois fois par jour, n'était pas associée à la formation de précipités biliaires. Toutefois, l'administration de ceftriaxone à des chiens, pendant 13 semaines, dans les mêmes conditions que celles dans lesquelles s'est déroulée l'étude de cinq semaines mentionnée ci-dessus, a entraîné la formation de précipités biliaires chez les trois mâles et chez deux des trois femelles ayant reçu la dose de 240 mg/kg/jour. Presque tous ces précipités avaient disparu de la vésicule biliaire après la période de récupération de cinq semaines. Aucun précipité ne s'est formé dans la vésicule biliaire des chiens ayant reçu 120 mg/kg par jour ou moins.

Babouin

Au cours d'une étude de toxicité d'une durée de 29 jours, des groupes de quatre babouins (deux/sexe/groupe) ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse, à des doses de 0, de 25, de 150 ou de 400 mg/kg/jour. La diarrhée a été fréquente parmi les animaux traités et des vomissements occasionnels ont été observés. On a noté une augmentation statistiquement significative du taux urinaire de la N-acétylglucosaminidase, chez les animaux ayant reçu la dose de 400 mg/kg/jour. On a également noté une augmentation statistiquement significative de la

concentration plasmatique d'urée chez ce même groupe, mais les valeurs sont demeurées dans les limites normales. On n'a observé ni de changement histologique relié à la dose ni de précipité dans la vésicule biliaire.

On a administré de la ceftriaxone par voie intraveineuse à des groupes de babouins (trois/sexe/dose), à des doses de 0, de 30, de 150, de 400 ou de 700 mg/kg par jour, pendant 26 semaines. Au début de l'étude, on a noté des vomissements et des selles molles ou de la diarrhée, particulièrement chez les groupes ayant reçu des doses de 150 mg/kg/jour ou plus. Vers la fin de l'étude, on a observé chez certains animaux ayant reçu des doses de 400 et de 700 mg/kg/jour, une sclérose des veines utilisées pour l'injection. Les autres symptômes associés au traitement, qui ont été observés chez certains animaux du groupe ayant reçu la dose de 700 mg/kg/jour, ont été les suivants : léthargie, diminution de l'activité, pâleur de la muqueuse buccale ou de la face, apathie et dos voûté, yeux enfoncés dans les orbites, plaies corporelles, tremblements, perte de poids, déshydratation et odeur corporelle douceâtre. Parmi les modifications hématologiques associées au traitement, mentionnons une baisse de la numération plaquettaire, surtout chez les femelles (jusqu'à 51 %), ainsi qu'une augmentation sporadique du nombre de réticulocytes et un allongement transitoire du temps de coagulation. Chez les animaux du groupe ayant reçu la dose la plus élevée, l'hématocrite, la concentration d'hémoglobine et la numération érythrocytaire, qui s'étaient abaissés de moins de 15 % au début de l'étude, sont en grande partie revenus à des valeurs normales avant la fin de l'étude. Lors de la 4^e semaine, les valeurs moyennes de l'ALT sérique étaient de 2 à 3 fois plus élevées chez tous les mâles traités, mais elles sont revenues à la normale, par la suite. L'état d'un mâle du groupe ayant reçu la dose la plus élevée s'est détérioré graduellement; l'animal a présenté des signes d'urémie et a été sacrifié à la 20^e semaine. On a pratiqué une autopsie sur tous les autres animaux, après 26 semaines de traitement. Le poids absolu des reins a augmenté de 12 % chez les femelles ayant reçu la dose de 400 mg/kg/jour, de 38 % chez les mâles ayant reçu la dose 700 mg/kg/jour et de 42 % chez les femelles ayant reçu la dose de 700 mg/kg/jour. Les animaux des groupes recevant les doses de 150, de 400 et de 700 mg/kg/jour ont présenté une néphropathie. Chez les animaux ayant reçu une dose de 150 mg/kg par jour, cette néphropathie était minime (pigments granuleux brun-verdâtre, situés dans l'épithélium tubulaire en voie de régénération). Aux deux posologies les plus élevées, la néphropathie a été de légère à modérément grave, et s'est accompagnée de nécrose, de microlithes et d'une régénération des tubules rénaux. À la suite de la néphropathie, quatre animaux présentaient une atrophie du thymus et deux autres, une cellularité réduite de la moelle osseuse. La vésicule biliaire des babouins ayant reçu 30 ou 150 mg/kg/jour ne contenait aucun précipité. Des dépôts mous ou granuleux ont été trouvés dans la vésicule biliaire de certains babouins ayant reçu des doses de 400 ou de 700 mg/kg/jour.

Des cholélithes microscopiques et/ou une substance amorphe ont également été décelés dans la lumière de la vésicule biliaire, chez la plupart des mâles ayant reçu les deux doses les plus élevées.

Étude sur la fertilité et la reproduction

Des groupes de rats Sprague-Dawley (vingt-deux/sexe/dose) ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse, à des doses de 0, de 100, de 350 ou de 700 mg/kg/jour. Les mâles ont reçu le traitement pendant au moins 60 jours avant et jusqu'à la fin de l'accouplement et les femelles,

pendant au moins 14 jours avant l'accouplement et durant la gestation et la lactation. Dans chacun des groupes, 12 femelles ont mis bas de façon naturelle alors qu'on a pratiqué à une césarienne chez les autres. La copulation, la fécondation et la gestation n'ont pas été perturbées. On a noté une tendance à l'hypertrophie du cæcum chez tous les rats traités.

On n'a observé aucun effet indésirable sur le plan du nombre ou des proportions relatives de corps jaunes et d'implantations, au taux de résorption et au poids des fœtus. Les fœtus des animaux témoins et des animaux traités ne présentaient aucune anomalie viscérale ou squelettique.

Chez les rates qui ont mis bas normalement, aucun effet indésirable n'a été noté au cours de la période de lactation ni sur le nombre d'implantations et de ratons vivants à la naissance. Les indices de gestation, de viabilité et de lactation n'ont pas été modifiés et le poids des ratons à la naissance, et pendant toute la période de lactation, est resté normal. L'aspect général, le comportement et la fonction sensorielle de toute la progéniture ont été normaux durant la période d'allaitement et lors de l'autopsie.

Études tératologiques

Souris

Des groupes de 30 souris Füllinsdorf albinos femelles ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse, à des doses de 0, de 100, de 250 ou de 625 mg/kg/jour, du 7^e au 16^e jour de la gestation. Environ 20 souris par groupe ont été sacrifiées le 19^e jour; les autres ont pu mettre bas normalement et élever leurs petits.

Chez les groupes qui ont été sacrifiés le 19^e jour, la présence de 14 côtes était beaucoup plus fréquente chez le groupe ayant reçu la dose élevée (18 fœtus d'une même portée) que chez le groupe témoin (deux fœtus). Chez les groupes qui ont pu mettre bas normalement, le taux de résorption par implantation semble être lié à la dose : 6,5 % pour la dose de 0 mg/kg/jour, 10,5 % pour la dose de 100 mg/kg/jour, 11,1 % pour la dose de 250 mg/kg/jour et 17,8 % pour la dose de 625 mg/kg/jour. Le poids corporel des souriceaux a augmenté de façon uniforme pendant la période de lactation. On n'a décelé aucun signe d'effet embryotoxique ou tératogène (sauf un cas d'exencéphalie chez un souriceau dont la mère avait reçu la plus faible dose de médicament).

Rat

Des groupes de 30 rates Sprague-Dawley ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse, à des doses de 0, de 100, de 350 ou de 700 mg/kg/jour, du 7^e au 17^e jour de la gestation. Vingt femelles par groupe ont été sacrifiées le 21^e jour; les dix autres ont pu mettre bas normalement.

Aucune des mères n'est morte durant la gestation et la période de lactation. Aucune différence liée à la dose n'a été décelée entre les groupes témoins et les groupes traités relativement à la taille moyenne des portées, au taux moyen de résorption et au poids moyen des fœtus. Le médicament n'a entraîné aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique chez les fœtus.

Lapin

On a administré de la ceftriaxone par voie intraveineuse à des groupes de 7 à 12 lapines, à des doses de 0, de 20 ou de 100 mg/kg par jour, du 7^e au 19^e jour de la gestation. Le médicament a été mal toléré par les lapines; 50 % et 30 % des animaux des groupes ayant reçu la dose élevée et la faible dose, respectivement, sont morts. Une diarrhée est survenue chez la plupart des lapines (forte diarrhée chez toutes les lapines recevant la dose élevée). Tous les animaux ayant reçu la dose élevée ont présenté des saignements vaginaux. Le taux de résorption était significativement plus élevé, soit 100 % des implantations, à la dose élevée, et 50,6 %, à la dose faible. L'examen des fœtus ayant survécu (groupe ayant reçu la faible dose) n'a révélé aucun signe d'effet tératogène du médicament.

Singe

Une dose quotidienne de 100 mg/kg de ceftriaxone a été administrée, par voie intraveineuse, à dix singes cynomolgus (groupe A), du 21^e au 31^e jour de la gestation, et à neuf autres singes (groupe B), du 32^e au 45^e jour de la gestation. Un groupe témoin composé de neuf guenons a reçu l'excipient, du 21^e au 45^e jour de la gestation. On a pratiqué une césarienne au 100^e jour \pm 1 de la gestation et les fœtus ont été immédiatement examinés afin de vérifier s'ils présentaient des anomalies.

Deux guenons du groupe témoin ainsi qu'une guenon du groupe A et deux du groupe B ont avorté. Une légère diarrhée est survenue chez deux guenons de chacun des groupes traités. Le poids moyen des fœtus des femelles du groupe B (environ 99 g) était inférieur à celui des fœtus des femelles du groupe témoin (environ 108 g). Tous les autres résultats étaient normaux et aucune malformation fœtale n'a été observée.

Étude périnatale et postnatale

Des groupes de 20 rates Sprague-Dawley ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse, à des doses de 0, de 100, de 350 et de 700 mg/kg/jour, à partir du 17^e jour de la gestation jusqu'à la fin de la période de lactation. Toutes les femelles ont pu mettre bas de façon naturelle.

Aucune des mères n'est morte. Le gain de poids et la consommation d'aliments ont légèrement diminué chez toutes les rates traitées au cours de la gestation, mais non durant la période de lactation. La parturition s'est déroulée normalement. L'autopsie a révélé que toutes les rates traitées présentaient une hypertrophie du cæcum. Le nombre moyen d'implantations ainsi que de fœtus vivants et morts à la naissance a été similaire chez tous les groupes. Le médicament n'a pas eu d'effet sur la viabilité, le poids corporel, l'aspect, le comportement et la fonction sensorielle des nouveau-nés. On n'a observé aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique notable.

Au cours de la période d'observation de huit semaines suivant le sevrage, on n'a constaté aucun effet notable sur le poids corporel moyen, le comportement émotionnel, les capacités d'apprentissage, la fertilité et la capacité de reproduction des rats de la première génération.

Études sur la mutagenèse

Lors du test d'Ames, la ceftriaxone, à des concentrations atteignant 100 ng par plaque, n'a induit aucune mutation chez diverses souches de *Salmonella typhi murium*, avec ou sans activation par une fraction d'homogénat de foie de rat. Des concentrations plus élevées ont eu un effet bactéricide chez ces souches.

Lors du test des micronoyaux, on a administré de la ceftriaxone par voie intraveineuse à des groupes de souris (trois/sexe/dose), à des doses de 18, de 84,0 ou de 420,0 mg/kg, 30 heures et 6 heures avant de les sacrifier. On n'a noté aucune augmentation du nombre de micronoyaux, liée au médicament. Par conséquent, dans les conditions utilisées, le médicament ne provoque pas de cassures chromosomiques ni de non-disjonctions mitotiques dans les cellules de la moelle osseuse des souris.

Lors d'une troisième étude, des lymphoblastes provenant de lymphocytes périphériques de sang humain ont été exposés *in vitro* à la ceftriaxone, à des concentrations de 0,2, de 2 ou de 20 mg par mL de milieu de culture, pendant 24 heures. Les deux premières concentrations n'ont entraîné aucune augmentation des aberrations chromosomiques. L'effet de la concentration la plus élevée n'a pu être évalué puisque cette concentration était cytotoxique.

Autres études

Études sur la tolérance

Administration intramusculaire

Chez des rates albinos, on a injecté 0,2 mL d'une solution aqueuse de ceftriaxone fraîchement préparée, dans le muscle fémoral droit d'une patte de derrière. Vingt-quatre heures après l'administration, l'augmentation des taux d'AST était de 44 % et de 58 %, pour les solutions de 119 mg/mL et de 289 mg/mL, respectivement.

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu des injections de 0,1 ou de 1,0 mL d'une solution de ceftriaxone (dans de l'eau ou de l'eau distillée) à faible concentration (10 mg/mL) ou à forte concentration (600 mg ajoutés à 1,7 mL), dans le muscle spinal. L'administration de 0,1 mL de solution à faible concentration n'a pas entraîné plus d'irritation que l'excipient. Cependant, l'administration de 0,1 mL de solution à concentration élevée et de 1,0 mL de solutions aux deux concentrations a entraîné une augmentation notable de l'irritation musculaire se traduisant par de la tuméfaction, de l'œdème, des hémorragies et de la nécrose. L'irritation semblait dépendre à la fois du volume et de la dose.

L'administration par injection intramusculaire d'une solution de 100 mg/mL de ceftriaxone, à une dose de 100 mg/kg, a entraîné une hausse du taux plasmatique d'AST de 300 %, chez un chien et de 47 %, chez un autre. Les deux animaux ont ressenti de légères douleurs pendant l'injection.

Administration intraveineuse

Une solution aqueuse contenant 100 mg/mL de ceftriaxone a été diluée une fois, trois fois ou sept fois, dans une solution physiologique salée puis incubée avec du sang entier citraté (chien), pendant 5 minutes. Aucune hémolyse n'est survenue.

L'administration par injection de 0,5 mL d'une solution aqueuse de ceftriaxone disodique (100 mg/mL) dans la veine de l'oreille d'un lapin a été bien tolérée.

On a administré à des chiens, par perfusion intraveineuse, 0,4 mL/kg d'une solution aqueuse de 10 mg/mL de ceftriaxone, à un débit de 1,25 mL/min. Le dosage de l'hémoglobine plasmatique, effectué immédiatement avant la perfusion et une minute après, n'a indiqué aucune hémolyse notable. L'examen macroscopique des points d'injection, 24 heures plus tard, n'a révélé aucune irritation veineuse. Dans une autre étude menée chez des chiens, on a administré par perfusion intraveineuse une solution de 40 mg/mL de ceftriaxone diluée dans une solution de dextrose à 5 %, au même débit pour atteindre une dose de 16 mg/kg (0,4 mL/kg). On n'a observé aucune hémolyse notable ni aucune irritation veineuse.

Administration intrathécale

On a prélevé du liquide céphalorachidien (3 mL chez un chien et 2 mL chez sept chiens) chez des chiens beagles suisses (quatre mâles et quatre femelles), anesthésiés avec du pentobarbital, et on l'a remplacé par une solution de ceftriaxone (100 mg/mL) ou une solution physiologique salée isotonique. La dose substituée de 3 mL s'est révélée trop toxique. L'injection de ceftriaxone (2 mL) a immédiatement provoqué une dépression respiratoire suivie d'une apnée temporaire (de 2 à 3 minutes), une tachycardie importante, de l'opisthotonos et des convulsions tétaniques. Vingt-quatre heures plus tard, les convulsions et les troubles du système nerveux central étaient toujours présents et le contenu en protéines et en cellules mononucléaires et polynucléaires du LCR avait augmenté. À l'autopsie, le cerveau était normal, mais l'espace sous-arachnoïdien était dilaté et présentait une infiltration de leucocytes polynucléaires et un œdème. Aucune anomalie n'a été observée chez les chiens témoins ayant reçu la solution physiologique salée.

Néphrotoxicité

On a administré, par voie sous-cutanée, des doses de 100, de 200 ou de 400 mg/kg de ceftriaxone, à des groupes de lapins mâles (trois/dose). Aucune modification rénale reliée au médicament n'a été signalée, mais on a observé une perte de poids corporel de 4 à 5 %.

On a mené une autre étude chez des lapins, pour comparer la ceftriaxone, la céphaloridine et la céfoxitine, administrées en une seule dose de 30, de 300 ou de 1 000 mg/kg. On a observé une nécrose focale ou multifocale de l'épithélium des tubules rénaux, de légère à modérée, chez les lapins ayant reçu la dose de 1 000 mg/kg de ceftriaxone.

RÉFÉRENCES

1. Arisawa M, Ohshima J, Ohsawa E, et al. Bacteriological comparison of the activities of ceftriaxone, a new long-acting cephalosporin with those of other new cephalosporins. *Chem Pharm Bull* 1982;30:2544-54.
2. Cadoz M, Denis F, Guerma T, et al. Comparaison bactériologique, pharmacologique et clinique de l'amoxicilline et du ceftriaxone dans 300 méningites purulentes. *Pathol Biol* 1982;30:522-5.
3. Chadwick EG, Connor EM, Shulman ST, et al. Efficacy of ceftriaxone in treatment of serious childhood infections. *J Pediatr* 1983;103:141-5.
4. Chadwick EG, Yogev R, Shulman ST, et al. Single dose ceftriaxone pharmacokinetics in pediatric patients with central nervous system infections. *J Pediatr* 1983;102:134-7.
5. Ghosen V, Chamali R, Bar-Moshe O, et al. Clinical study of Rocephin, a 3rd generation cephalosporin, in various septicaemias. *Chemotherapy* 1981;27(suppl 1):100-3.
6. Giamarellou H, Pouloupoulos B, Katsabas A, et al. Antibacterial activity of Ro 13-9904 and preliminary experience in gonorrhoea and chronic urinary tract infections. *Chemotherapy* 1981;27(suppl 1):70-4.
7. Giamarellou H, Pouloupoulos B, Avlami A, et al. Prospective comparative evaluation of ceftriaxone (Rocephin: Ro 13-9904) versus gentamicin and cefotaxime in chronic urinary tract infections. In: Periti P, Grassi GG, eds. *Current chemotherapy and immunotherapy*. Vol. 1 Washington. *Am Soc Microbiol* 1982:467-8.
8. Hayton WL, Stoeckel K. Age-associated changes in ceftriaxone pharmaco-kinetics. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:76-86.
9. James J, Mulhall A, De Louvois J. Ceftriaxone - clinical experience in the treatment of neonates. *J Infect* 1985;11:25-33.
10. Kafetzis DA, Brater DC, Fanourgakis SC, et al. Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:870-3.
11. Keller R, Humair L. Treatment of severe lower respiratory tract infections with ceftriaxone (Ro 13-9904). A pilot study. *Chemotherapy* 1981;27(suppl 1):93-9.
12. Lassus A, Renkonen OV, Salo O, et al. One-dose treatment of acute uncomplicated gonorrhoea in male patients with ceftriaxone (Rocephin). *Eur J Sex Trans Dis* 1984;2:35-7.
13. Lebel M, Gregoire S, Caron M, et al. Difference in blister fluid penetration after single and multiple doses of ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:123-7.
14. Maslow MJ, Levine JF, Pollock AA, et al. Efficacy of a twelve-hourly ceftriaxone regimen in the treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:103-7.
15. McCracken GH, Siegel JD, Threlkeld N, et al. Ceftriaxone pharmacokinetics in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:341-3.

16. McNamara PJ, Stoeckel K, Ziegler WH. Pharmacokinetics of ceftriaxone following intravenous administration of a 3 g dose. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:71-5.
17. Nagler J, Mertens A. Ceftriaxone (Ro 13-9904), a new third-generation cephalosporin for parenteral use in hospitalized patients with sepsis. In: Periti P, Grassi GG, eds.s. *Current chemotherapy and immunotherapy*. Vol. 1 Washington. Am Soc Microbiol 1982:462-4.
18. Neu CH, Meropol NJ, Fu KP. Antimicrobial activity of ceftriaxone (Ro 13-9904) a beta-lactamase stable cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19:414-23.
19. Pickup ME, Bird HA, Lowe JR, et al. A pharmacokinetic and tolerance study of Ro 13-9904, a new cephalosporin antibiotic. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:111-5.
20. Richards DM, Heel RC, Brogden RN, et al. Ceftriaxone: a review of its antimicrobial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;27:469-527.
21. Seddon M, Wise R, Gillett AP, et al. Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:240-2.
22. Stoeckel K, McNamara PJ, Brandt R, et al. Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:650-7.
23. Monographie de Ceftriaxone sodique pour injection, Teva Canada Limitée, numéro de contrôle 211848. Date de révision : 7 août 2018.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS,
AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE
EFFICACE ET SANS DANGER**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}Ceftriaxone pour injection USP

**Fioles de 250 mg, 1 g, 2 g ou de 10 g de ceftriaxone
(sous forme de ceftriaxone sodique)
Poudre stérile**

Antibiotique

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre Ceftriaxone pour injection USP, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur Ceftriaxone pour injection USP.

À quoi Ceftriaxone pour injection USP sert-il?

La ceftriaxone injectable est utilisée pour traiter les infections :

- du cerveau (méningite)
- du poumon
- de l'abdomen et de la paroi abdominale (péritonite)
- des voies urinaires et du rein
- des os et des articulations
- de la peau ou des tissus mous
- du sang
- du cœur

Elle est également employée pour :

- le traitement de la gonorrhée, qui est une infection transmise sexuellement;
- le traitement de la bronchite, qui est une infection pulmonaire;
- prévenir les infections durant la chirurgie.

Les antibactériens tels que Ceftriaxone pour injection USP ne traitent que les infections bactériennes. Ils sont sans effet sur les infections virales, comme le rhume ordinaire.

Comment Ceftriaxone pour injection USP agit-il?

Ceftriaxone pour injection USP est un antibiotique qui fait partie d'un groupe d'agents appelés céphalosporines et qui agit en tuant les bactéries qui causent les infections. Pour ce faire, il les empêche de fabriquer leur paroi cellulaire.

Quels sont les ingrédients de Ceftriaxone pour injection USP?

Ingrédient médicamenteux : ceftriaxone sodique

Ingrédients non médicamenteux : aucun

Ceftriaxone pour injection USP est offert sous la forme pharmaceutique suivante :

- Poudre pour solution. Fioles de 250 mg, 1 g, 2 g ou de 10 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique).

Vous ne devez pas employer Ceftriaxone pour injection USP si :

- Vous êtes allergique à la ceftriaxone sodique, aux constituants du contenant ou à toute autre céphalosporine ou pénicilline.
- Ceftriaxone pour injection USP ne doit pas être administré aux nouveau-nés souffrant de certains problèmes de santé.
- Ceftriaxone pour injection USP ne doit pas être administré en même temps que des solutions intraveineuses (pour administration dans une veine) contenant du calcium.

Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous, mentionnez-le à votre médecin ou à votre infirmière avant l'administration de Ceftriaxone pour injection USP.

- Vous avez déjà eu une réaction allergique, notamment à un médicament.
- Vous souffrez ou avez déjà souffert d'asthme.
- Vous avez déjà fait de l'anémie hémolytique (perte des globules rouges) après avoir pris un antibiotique.
- Vous avez des problèmes de reins.
- Vous avez des problèmes de foie.
- Vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie gastro-intestinale (maladie affectant l'estomac ou les intestins) ou de colite (inflammation des intestins).
- Vous suivez un régime alimentaire hyposodé (faible en sel).
- Vous êtes enceinte.
- Vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître

Surinfections

Si de nouveaux symptômes apparaissent pendant le traitement par Ceftriaxone pour injection USP, mentionnez-le à votre professionnel de la santé, car vous pourriez avoir une surinfection (infection secondaire).

Autres médicaments et fonction rénale

Si vous prenez déjà d'autres médicaments, mentionnez-le à votre professionnel de la santé avant de recevoir Ceftriaxone pour injection USP, car celui-ci peut interagir avec des agents qui ont un effet sur les reins.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou non, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.

Comment prendre Ceftriaxone pour injection USP

- Ceftriaxone pour injection USP vous sera administré par un professionnel de la santé de l'une des manières suivantes :
 - injection intraveineuse lente;
 - perfusion intraveineuse (à travers un petit tube introduit dans une veine);
 - injection dans un gros muscle (muscle du bras par exemple).
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, Ceftriaxone pour injection USP doit être utilisé exactement selon les directives.
- Le mésusage ou l'utilisation excessive de Ceftriaxone pour injection USP pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries que ce médicament n'arrivera pas à tuer. Le cas échéant, il se pourrait que Ceftriaxone pour injection USP n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.
- Ce médicament ne doit pas être partagé avec quiconque.

Dose habituelle

La quantité de Ceftriaxone pour injection USP que vous recevrez et la durée du traitement seront déterminées par votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de Ceftriaxone pour injection USP

Les effets secondaires ci-après ne sont que quelques-uns de ceux que vous pourriez ressentir à la prise de Ceftriaxone pour injection USP. Si vous en éprouvez un qui ne figure pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

Courants :

- diarrhée
- douleur ou sensibilité au point d'injection

Peu courants :

- nausées
- vomissements
- perturbation du goût
- étourdissements
- maux de tête
- transpiration
- malaise
- bouffées de chaleur
- enflure des mains ou des pieds
- sensation de fourmillement, de picotement ou d'engourdissement des mains ou des pieds
- troubles de la coordination

Rares :

- douleur gastrique et crampes d'estomac
- flatulence

- brûlures d'estomac
- brûlure de la langue
- saignement de nez

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Réactions anaphylactiques (réactions allergiques) : Difficulté à respirer, fièvre, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la langue ou de la gorge			√
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : Étourdissements, fatigue, manque d'énergie, essoufflement, faiblesse		√	
Candidose buccale (infection à levures touchant la bouche) : Goût désagréable dans la bouche, bosses d'un blanc crémeux siégeant sur la langue, les joues, les gencives ou dans la gorge et qui saignent lorsqu'on les gratte, douleur, trouble de déglutition		√	
Fièvre ou frissons		√	
Phlébite (enflure d'une veine) : Douleur, sensibilité, rougeur ou enflure affectant une partie du corps		√	
Réaction cutanée : Réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et l'érythème polymorphe : Ampoules, urticaire, formation d'ampoules qui démangent, nécrose et rougeur cutanées, inflammation et desquamation		√	
Mycose vaginale (infection à levures) ou autre infection du vagin : Sensation de brûlure lors des rapports sexuels ou de la miction, écoulement, douleur, rougeur, enflure, démangeaison du vagin		√	
RARE			
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : Courbatures, saignement des gencives, fatigue, fièvre, symptômes pseudogrippaux, infections, douleur à la bouche et aux gencives, ulcères buccaux, éruption cutanée			√

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : Diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur ou sensibilité abdominale			√
Troubles rénaux : Douleur abdominale ou dorsale, modifications des urines, confusion, fatigue, battements cardiaques irréguliers, nausées, essoufflement, enflure, faiblesse		√	
Troubles hépatiques : Douleur abdominale, urines foncées, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse)		√	
Palpitations		√	
Plaies dans la bouche		√	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : Saignements, contusions (bleus), fatigue, faiblesse		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Ce médicament doit être conservé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

Ce médicament doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Ceftriaxone pour injection USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en téléphonant à DISpedia, le service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708.

Vous pouvez aussi vous procurer ce dépliant à l'adresse suivante :

<http://www.apotex.ca/produits>.

Ce dépliant a été rédigé par Pfizer Canada inc. pour distribution par :

Apotex Inc.

150, Signet Drive

Toronto (Ontario) M9L 1T9

Date de révision : 9 novembre 2018