

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr} **CEFTRIAZONE SODIQUE POUR INJECTION BP**

Poudre stérile pour solution, 250 mg, 1 g, 2 g, 10 g de ceftriaxone par fiole

Voie intraveineuse ou intramusculaire

BP

Antibiotique

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
17 août 2006

Date de révision :
6 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255080

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en Garde et Précautions

11/2020

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	7
4.4. Administration.....	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes :	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Hématologique, biochimie clinique et autres données quantitatives.....	15
8.5 Effets indésirables identifiés après la commercialisation	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.2 Aperçu.....	16
9.4 Interactions médicament-médicament.....	16
9.5 Interactions médicament-aliment.....	18
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	18
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	18
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.2 Pharmacodynamique.....	18

10.3 Pharmacocinétique.....	19
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	34
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
15 MICROBIOLOGIE	40
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	54
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	64
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	65

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La Ceftriaxone Sodique pour Injection BP est indiquée pour le traitement des infections indiquées ci-dessous, lorsque celles-ci sont causées par des souches sensibles des germes énumérés.

- Infections des voies respiratoires inférieures causées par *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* et *Streptococcus* (à l'exception des entérocoques).
- Infections des voies urinaires (avec ou sans complications) causées par *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* et *P. vulgaris*.
- Septicémie bactérienne causée par *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* et *S. pneumoniae* (à l'exception des entérocoques).
- Infections de la peau et des structures cutanées causées par *K. pneumoniae* et *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, *S. epidermidis* et *Streptococcus* (à l'exception des entérocoques).
- Infections osseuses et articulaires causées par *S. aureus*, *S. pneumoniae* et *Streptococcus* (à l'exception des entérocoques).
- Infections intra-abdominales causées par *E. coli* et *K. pneumoniae*.
- Méningite causée par *H. influenzae*, *N. meningitidis* et *S. pneumoniae*. La ceftriaxone sodique ne doit pas être utilisée pour le traitement de la méningite due à *L. monocytogenes*.
- Gonorrhée (cervicale/urétrale, pharyngée et rectale) non compliquée causée par *N. gonorrhoeae* (souches productrices de pénicillinase et souches non productrices de pénicillinase).

Épreuves de sensibilité : Des échantillons devant faire l'objet de cultures bactériologiques doivent être prélevés avant le début du traitement, afin d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ceftriaxone. Le traitement peut être amorcé avant que les résultats ne soient connus, mais il est possible qu'il faille le modifier par la suite, une fois les résultats obtenus.

Prophylaxie : L'administration préopératoire d'une dose unique de 1 g de ceftriaxone sodique peut réduire la fréquence d'infections postopératoires chez les malades subissant une hystérectomie abdominale ou vaginale ou un pontage aortocoronarien ainsi que chez les patients à risque d'infection subissant une chirurgie biliaire. En cas de signes d'infection

postopératoire, prélever des échantillons aux fins de culture et d'identification des microorganismes en cause, de manière à ce que le traitement approprié puisse être administré.

Afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes et de préserver l'efficacité de la ceftriaxone sodique et des autres antibactériens, cette dernière ne doit être employée 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.

1.1 Enfants

Enfants (de 1 mois à 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la ceftriaxone sodique ont été établies chez les enfants d'après l'examen des données soumises à Santé Canada. Par conséquent, une indication d'emploi chez les enfants a été autorisée par Santé Canada [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Aucune donnée connue ne porte à croire que l'innocuité et l'efficacité de la ceftriaxone sont différentes chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP est contre-indiquée chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament sodique, ainsi qu'à tout autre ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, aux constituants du contenant ou aux autres céphalosporines et pénicillines (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS). Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- les nouveau-nés hyperbilirubinémiques et les prématurés. En effet, des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine liée à l'albumine sérique, ce qui pourrait exposer ces patients à un risque possible d'encéphalopathie bilirubinique (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).
- les nouveau-nés (âgés de ≤ 28 jours) qui ont besoin (ou auront probablement besoin) d'un traitement par une solution intraveineuse contenant du calcium, y compris la perfusion continue de solutions contenant du calcium (par exemple pour la nutrition parentérale), à cause du risque de formation de précipités de ceftriaxone-calcium (voir

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP peut être administrée par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire après reconstitution.

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 menaçant le pronostic vital.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Type d'infection	Voie	Dose	Fréquence	Posologie quotidienne totale
Infections moyennes et graves	IV ou IM	1 ou 2 g	aux 24 h	1 ou 2 g
		0,5 ou 1 g	aux 12 h	1 ou 2 g
L'expérience est limitée avec des posologies quotidiennes de 3 à 4 g administrées en une dose unique ou en deux doses égales. La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 4 g.				
Gonorrhée sans complication	IM	250 mg	Dose unique	

Nourrissons et enfants (de 1 mois à 12 ans) :

Type d'infection	Voie	Dose	Fréquence	Posologie quotidienne totale
Infections graves diverses	IV ou IM	25 ou 37,5 mg/kg	aux 12 h	50 ou 75 mg/kg
La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 g. Si le poids corporel est de 50 kg ou plus, on doit utiliser la posologie pour adultes.				

Méningite	IV ou IM	50 mg/kg*	aux 12 h	100 mg/kg
* Avec ou sans une dose d'attaque de 75 mg/kg. La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 4 g.				

Sauf dans le cas de la gonorrhée, qui ne requiert qu'une dose unique, l'administration de la Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP (ceftriaxone sodique) 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 prend habituellement 4 à 14 jours. Dans le cas d'infections osseuses ou articulaires, la durée moyenne du traitement lors des essais cliniques a été de 6 semaines, allant de 1 à 13 semaines selon la gravité de l'infection.

Dans le cas d'infections dues à des streptocoques bêta-hémolytiques, on recommande de poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours. Au cours des essais cliniques, la durée moyenne du traitement des infections associées à des streptocoques bêta-hémolytiques a été de 2 semaines, allant de 1 à 5 semaines selon le foyer d'infection et la gravité de l'atteinte.

Prophylaxie (hystérectomie abdominale ou vaginale, pontage aorto-coronarien, chirurgie biliaire) : Comme prophylaxie avant une hystérectomie abdominale ou vaginale, un pontage aorto-coronarien ou une chirurgie biliaire chez les patients à risque d'infection, on recommande une dose unique de 1 g administrée 30 minutes à 2 heures avant l'intervention chirurgicale.

Insuffisance rénale et/ou hépatique : *Si la fonction hépatique n'est pas réduite*, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale bénigne ou modérée. On recommande toutefois de surveiller régulièrement les concentrations sériques de ceftriaxone dans les cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min). La posologie quotidienne doit être limitée à 2 g ou moins. Il n'est pas nécessaire de réduire la posologie des patients atteints de dysfonction hépatique *si leur fonction rénale n'est pas réduite*, mais en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, tous les deux cliniquement importants, il faut surveiller de près les concentrations sériques de ceftriaxone, à intervalles réguliers. S'il y a un signe d'accumulation, réduire la posologie en conséquence.

4.3 Reconstitution

Administration intramusculaire

La poudre de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP doit être reconstituée avec un solvant approprié, soit :

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

- Eau bactériostatique pour injection
- Solution de lidocaïne à 1 %

Reconstituer de la manière suivante :

Table de reconstitution - volume ordinaire (IM)

Contenu de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole mL	Volume disponible approximatif 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

Table de reconstitution - volume réduit (IM)

Contenu de la fiole	Volume à ajouter à la fiole mL	Volume disponible approximatif mL	Concentration moyenne approximative g/mL
0,25 g	Non recommandé pour cette quantité		
1,0 g	2,2	2,8	0,35
2,0 g	4,4	5,6	0,35

Bien agiter jusqu'à une dissolution complète.

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

Pour administration intraveineuse

Reconstituer uniquement avec de l'eau stérile pour injection

Reconstituer de la façon suivante :

Table de reconstitution (IV)

Contenu de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole mL	Volume disponible approximatif 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 derechef la solution au volume désiré

en lui ajoutant l'une des « solutions pour perfusion IV » indiquées ci-dessous.

Solutions pour perfusion IV

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

Reconstitution du contenu de la fiole grand format pour pharmacie — Préparations des solutions pour perfusion intraveineuse

Le bouchon de la fiole grand format pour pharmacie ne doit être perforé qu'une seule fois après la reconstitution. Utiliser un dispositif de transfert ou de distribution stérile convenable, permettant de distribuer des quantités mesurées du contenu.

Reconstitution du contenu de la fiole grand format pour pharmacie

Contenu de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration nominale moyenne (g/mL)
10 g	95	101	0.1

Bien agiter jusqu'à dissolution complète. Retirer la quantité requise et diluer avec l'une des « solutions pour perfusion intraveineuse ». Jeter toute portion inutilisée dans un délai de 8 heures.

4.4. Administration

Injection intramusculaire : La solution reconstituée de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP (ceftriaxone sodique) doit être administrée profondément dans la région fessière. On recommande 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 sur une période d'environ 5 minutes. Afin d'éviter tout risque d'incompatibilité due au mélange de la ceftriaxone sodique et de la solution primaire lors d'une administration à travers le raccord distal d'une trousse à injection intraveineuse, interrompre d'abord l'écoulement du liquide primaire, injecter la solution de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP (ceftriaxone sodique) reconstituée, puis reprendre la solution primaire.

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 : En raison du risque d'incompatibilité chimique, la solution de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ne doit pas être mélangée à des aminosides ni être administrée au même endroit. Des rapports d'incompatibilité physique entre la ceftriaxone et la vancomycine, l'amsacrine et le fluconazole ont été documentés.

Les solvants qui contiennent du calcium, comme la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, ne doivent pas être utilisés pour reconstituer le contenu d'une fiole de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ou pour diluer le contenu d'une fiole de ceftriaxone déjà reconstituée lorsque ces produits seront administrés par voie i.v., car un précipité pourrait se former. La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ne doit pas être administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les liquides de perfusion continue contenant du calcium tels que les solutions de nutrition parentérale administrées dans une tubulure en Y, parce que des précipités de ceftriaxone-calcium peuvent se former. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, la Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP et les solutions contenant du calcium peuvent être administrées l'une après l'autre si les tubulures de perfusion sont bien rincées entre les perfusions de liquides compatibles (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE**).

5 SURDOSAGE

- Des ombres échographiques suggérant la présence de précipités dans les reins, accompagnés d'un précipité de ceftriaxone calcique dans l'urine, ont été observées chez un patient ayant reçu de la ceftriaxone sodique à raison de 10 g/jour (2,5 fois la dose maximale recommandée). Aucun autre cas de surdosage n'a été signalé jusqu'à présent avec la ceftriaxone sodique.
- Aucune information précise sur les symptômes ou le traitement n'est disponible.
- Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne sont utiles pour réduire les concentrations sériques excessives de ceftriaxone. Le traitement devrait donc être symptomatique.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentrations	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire ou intraveineuse	Poudre stérile pour solution, 250 mg, 1 g , 2 g et 10 g de ceftriaxone par fiole	Aucun.

Ceftriaxone Sodium Pour Injection BP est disponible en fioles de 250 mg , boîtes de 10; en fioles de 1 g, boîtes de 10; en fioles de 2 g, boîtes de 10; et en fioles de 10 g, boîtes de 1.

Les fioles en vrac de pharmacie de Ceftriaxone Sodium Pour Injection BP contenant une poudre stérile équivalant à 10 g de ceftriaxone (non destinée à l'administration directe) sont emballées dans des boîtes individuelles. La disponibilité de la fiole en vrac pour pharmacie est limitée aux hôpitaux disposant d'un programme reconnu de mélange intraveineux.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves (p. ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG], syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS de l'anglais *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été signalées en association avec des bêtalactamines. Si l'on soupçonne la survenue d'une réaction cutanée grave, il faut interrompre l'administration de la ceftriaxone sodique pour injection et administrer un traitement et des mesures appropriés.

Infection à *Clostridium difficile*

L'infection à *Clostridium difficile* (*C. difficile*) a été signalée avec l'emploi de nombreux agents antibactériens, y compris la ceftriaxone. Cette infection 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 mégacôlon toxique ou de perforation du côlon, consécutifs à l'administration de tout antibactérien. L'infection à *C. difficile* 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 l'infection. L'infection à *C. difficile* peut entraîner une morbidité et une mortalité considérables. Or, il arrive que cette infection soit réfractaire à l'antibiothérapie.

Une fois que le diagnostic d'infection à *C. difficile* est soupçonné ou confirmé, il faut entreprendre 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 d'évaluer si une intervention chirurgicale est nécessaire dans certains cas graves (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Hypersensibilité

L'administration de la Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP (ceftriaxone sodique) nécessite un interrogatoire préalable minutieux concernant les antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftriaxone et autres céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres allergènes. La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP doit être administrée avec précaution chez tout patient ayant manifesté une forme quelconque d'allergie, particulièrement aux médicaments. Comme pour les autres céphalosporines, des réactions anaphylactiques à l'issue mortelle ont été signalées, même si l'allergie du patient ou son exposition préalable au médicament étaient inconnues. La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité de type I aux pénicillines. L'hypersensibilité croisée entre les antibiotiques de la classe de 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. La survenue de toute réaction allergique impose l'arrêt de l'administration de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP et l'instauration d'un traitement approprié (voir CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Hématologie

Anémie hémolytique

NE PAS ADMINISTRER LA CEFTRIAZONE SODIQUE POUR INJECTION BP 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, voire mortels, ont été signalés chez des adultes et des enfants. Si un patient développe une anémie en tout temps 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 arrêté jusqu'à ce que l'on détermine l'origine de la maladie.

Les patients qui reçoivent de la ceftriaxone souvent ou pendant longtemps bénéficieraient 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).

Insuffisance hépatique ou rénale

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

On recommande de surveiller les concentrations sériques de ceftriaxone régulièrement dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min). La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 2 g. De même, on doit surveiller les concentrations sériques de près et à intervalles réguliers dans les cas d'insuffisance rénale grave accompagnée d'insuffisance hépatique cliniquement importante. Si des signes d'accumulation sont observés, la posologie doit être réduite en conséquence.

Sensibilité/Résistance

Émergence de bactéries résistantes

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes :

L'innocuité de la Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'a pas été établie. Par conséquent, la Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les avantages prévus l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou la mère. La ceftriaxone a été décelée dans le sang du cordon ombilical, dans le liquide amniotique et dans le placenta. Une heure après l'administration i.v. de 2 g de ceftriaxone sodique, les concentrations moyennes de ceftriaxone dans le sérum maternel, le sérum du cordon ombilical, le liquide amniotique et le placenta étaient respectivement de 106 ± 40 mcg/mL, $19,5 \pm 11,5$ mcg/mL, $3,8 \pm 3,2$ mcg/mL et $20,9 \pm 4,4$ mcg/g à l'accouchement.

7.1.2 Allaitement

La ceftriaxone se retrouve en faibles concentrations dans le lait maternel (environ 5 heures après l'administration i.v. ou i.m. d'une dose de 1 g, les concentrations maximales de médicament total dans le lait se situaient entre 0,45 et 0,65 mcg/mL). Comme on ignore l'importance clinique de ce phénomène, la prudence est de mise lorsqu'on administre ce médicament durant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

L'innocuité de la ceftriaxone sodique n'a pas été établie chez le nouveau-né (de la naissance à 28 jours) (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Des études *in vitro* montrent cependant que la

ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique. La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ne doit donc pas être utilisée chez les nouveau-nés (en particulier chez les prématurés), car cela risque de les exposer à l'encéphalopathie bilirubinémique (voir CONTRE-INDICATIONS).

7.1.4 Personnes âgées

Il est possible que l'élimination de la ceftriaxone soit plus faible chez les personnes âgées, en raison probablement d'une insuffisance de la fonction rénale comme de la fonction hépatique (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des réactions indésirables cutanées graves, des affections associées à *Clostridium difficile*, l'anémie hémolytique et l'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables des médicaments lors de leur utilisation dans le monde réel, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées lors des essais cliniques sur la ceftriaxone sodique ainsi qu'au cours de la période de pharmacovigilance.

Effets indésirables cliniques

Dermatologiques : Éruptions cutanées (1,3 %) ; exanthème, eczéma allergique et prurit (0,1 % – 1,0 %), urticaire (rapports de pharmacovigilance). Des cas isolés de réactions cutanées graves (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [nécrolyse épidermique toxique]) ont également été signalés.

Hématologiques : Anémie (0,1-1,0 %) anémie hémolytique auto-immune et maladie sérique (< 0,1 %); anémie hémolytique immuno-allergique (rapports de post-commercialisation – voir **MISES EN GARDE** pour de plus amples renseignements sur l'anémie hémolytique); granulopénie (rapports de post-commercialisation). On a aussi rapporté des cas isolés d'agranulocytose (< 500/mm³), pour la plupart après 10 jours de traitement et une dose totale de 20 g ou plus.

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

Géno-urinaires : Candidose et vaginite (0,1 % – 1,0 %), oligurie et néphrolithiase (rapports de pharmacovigilance).

Digestifs : Diarrhée (3,3 %) ; nausées, vomissements, dysgueusie et douleurs gastriques (0,1 % – 1,0 %) ; douleurs abdominales, colite, flatulences, dyspepsie, colite pseudomembraneuse et stomatite (< 0,1 %), glossite (rapports de pharmacovigilance).

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 de la langue/du larynx (rapports de pharmacovigilance).

Réactions locales au point d'injection : Douleur (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 %.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Hématologique, biochimie clinique et autres données quantitatives

Hématologie : Éosinophilie (4,6 %), thrombocytose (5,1 %), leucopénie (2,0 %), neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, augmentation ou diminution de l'hématocrite, prolongation du temps de Quick et baisse du taux d'hémoglobine (0,1 % – 1,0 %), hyperleucocytose, lymphocytose, monocytose, basophilie et diminution du temps de Quick (< 0,1 %). Pour de plus amples renseignements sur les variations du temps de Quick, voir la section **PRÉCAUTIONS**.

Fonction hépatique : Augmentation de l'AST (SGOT) (4,0 %)^b et de l'ALT (SGPT) (4,8 %)^b, augmentation de la phosphatase alcaline (1,0 %) ; hausse de la bilirubine (0,1 % – 1,0 %).

Fonction rénale : 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 d'un an.

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

8.5 Effets indésirables identifiés après la commercialisation

Effets indésirables survenus après la commercialisation du médicament

Chez le petit nombre de nouveau-nés qui sont décédés après l'administration concomitante de ceftriaxone sodique et de solutions contenant du calcium, l'autopsie a révélé la présence d'une substance cristalline dans les poumons et dans les reins. Dans certains de ces cas, on avait utilisé la même tubulure pour l'administration intraveineuse de ceftriaxone et des solutions contenant du calcium, et on a constaté la présence d'un précipité dans la tubulure. On a signalé le décès d'au moins un nouveau-né qui avait reçu de la ceftriaxone sodique et des solutions contenant du calcium à des moments différents en utilisant des tubulures distinctes, mais aucune substance cristalline n'a été observée lors de l'autopsie de ce nouveau-né. On n'a signalé aucun cas similaire chez les patients autres que les nouveau-nés.

De graves cas d'encéphalopathie (rapportés également sous les termes d'altération de l'état mental, délire, confusion, trouble de la conscience, désorientation, agitation, hallucinations) ont été signalés après la commercialisation du produit. Ces cas peuvent être accompagnés de myoclonie ou d'autres troubles du mouvement (comprenant les tremblements et la choréo-athétose). Dans la majorité des cas, les symptômes de neurotoxicité ont disparu après l'interruption du traitement par la ceftriaxone. De nombreux cas ont été signalés chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, la dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 2 g.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction n'a été observée ni entre les produits contenant du calcium administrés par voie orale et la ceftriaxone, ni entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et les produits contenant du calcium administrés par voie i.v. ou orale.

Interaction avec les produits contenant du calcium

Ringer ou la solution de Hartmann, ne doivent pas être utilisés pour reconstituer le contenu d'une fiole de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ou pour diluer le contenu d'une fiole de ceftriaxone déjà reconstituée lorsque ces produits seront administrés par voie i.v., car un précipité pourrait se former. La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ne doit pas être administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les liquides de perfusion continue contenant du calcium tels que les solutions de nutrition parentérale administrées dans une tubulure en Y, parce que des précipités de ceftriaxone-calcium peuvent se former. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, la Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP et les solutions contenant du calcium peuvent être administrées l'une après l'autre si les tubulures de perfusion sont bien rincées entre les

perfusions de liquides compatibles. Deux études *in vitro*, l'une réalisée avec du plasma d'adulte et l'autre avec du plasma de nouveau-né provenant de sang de cordon, ont révélé un risque accru de formation de précipités de ceftriaxone-calcium dans le plasma des nouveau-nés (voir CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE).

Bien qu'aucun cas de formation intravasculaire de précipités de ceftriaxone-calcium n'ait été signalé chez des patients autres que des nouveau-nés traités par la ceftriaxone et des produits contenant du calcium administrés par voie i.v., la prudence s'impose au cours du traitement intraveineux de ces patients (voir Incompatibilités). Des anomalies dans les échographies de la vésicule biliaire ont été signalées chez des patients ayant été traités par de la ceftriaxone sodique. En outre, certains de ces patients présentaient également des symptômes de trouble vésiculaire. Sur les images, ces anomalies consistaient en un écho sans ombre acoustique, évoquant une « boue biliaire », ou encore en un écho avec ombre acoustique, pouvant être interprété à tort comme étant des calculs. Du point de vue chimique, les substances décelées par échographie ont été identifiées comme étant principalement un sel calcique de la ceftriaxone. Cette affection semble transitoire et réversible à l'arrêt du traitement par la ceftriaxone sodique, après administration d'un traitement conservateur. Par conséquent, l'administration de la Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP doit être interrompue chez les patients qui présentent des signes et symptômes évoquant un trouble de la vésicule biliaire, ou chez ceux qui présentent les anomalies échographiques mentionnées ci-dessus. On ignore les effets d'un trouble de la vésicule biliaire préexistant.

De rares cas de pancréatite, probablement dus à une obstruction biliaire, ont été signalés chez des patients ayant reçu de la ceftriaxone sodique. La plupart de ces patients présentaient des facteurs de risque de stase ou de boue biliaires, certains ayant par exemple des antécédents de traitement majeur, d'autres une maladie grave ou d'autre encore recevant une nutrition parentérale totale.

On ne peut exclure par ailleurs la possibilité que la formation d'un précipité biliaire associé à la ceftriaxone sodique ait pu constituer un cofacteur ou jouer un rôle de déclencheur.

La ceftriaxone peut causer une lithiase rénale par suite de la précipitation de ceftriaxonate de calcium dans cet organe. On doit donc soupeser les avantages et les risques avant d'utiliser ce produit chez des sujets atteints d'hypercalciurie ou ayant des antécédents de lithiase rénale. De très rares cas de néphrolithiase (précipitation rénale) ont été signalés, la plupart du temps chez des enfants de plus de 3 ans ayant été traités soit par des doses quotidiennes élevées (p. ex., ≥ 80 mg/kg/j), soit par des doses dépassant 10 g, et qui présentaient d'autres facteurs de risque (p. ex., restrictions liquidiennes, alitement, etc.). Cette réaction, apparemment réversible à l'arrêt du traitement, peut être symptomatique et entraîner une insuffisance rénale.

En cas de douleurs abdominales ou de douleurs siégeant au niveau de l'hypochondre droit, on recommande d'effectuer une échographie afin de vérifier la présence possible de boue biliaire

ou de lithiase rénale. L'administration de la Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP doit être interrompue, le temps que les signes et symptômes disparaissent. De rares cas d'hypoprothrombinémie et de variations du temps de Quick ont été observés chez des patients ayant reçu de la ceftriaxone sodique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans le cas des patients chez qui la synthèse de la vitamine K est entravée, ou chez qui les réserves de vitamine K sont faibles (p. ex. dans les cas d'affection hépatique chronique ou de malnutrition), il peut être nécessaire de surveiller les paramètres d'hématologie et de coagulation durant le traitement. Il peut s'avérer nécessaire d'administrer de la vitamine K (10 mg par semaine) si le temps de Quick augmente avant ou pendant le traitement.

L'administration prolongée de ceftriaxone sodique peut entraîner la prolifération de microorganismes non sensibles et de microorganismes initialement sensibles au médicament. Ainsi, au cours des essais cliniques, une émergence de microorganismes résistants durant le traitement a été observée chez 6 % des 94 patients infectés par *P. aeruginosa*, chez 33 % des 3 patients infectés par *Citrobacter* et chez 10 % des 10 patients infectés par *Enterobacter*. En cas de surinfection, interrompre l'administration et prendre les mesures appropriées.

La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP doit être administrée avec prudence chez les personnes qui ont des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier de colite.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La ceftriaxone peut perturber les résultats des épreuves de glycosurie basées sur la réduction du cuivre (Clinitest®), mais non ceux des épreuves à la glucose-oxydase (Diastix® ou Tes Tape®). Le test de Coombs donne parfois des résultats faussement positifs chez les sujets recevant de la ceftriaxone sodique, mais rarement. Du reste, tout comme les autres antibiotiques, la ceftriaxone sodique peut donner lieu à de faux résultats positifs lors de tests évaluant la galactosémie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.2 Pharmacodynamique

Pharmacologie animale

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

- 1) le cœur, la circulation ou le système nerveux autonome de chiens anesthésiés et non anesthésiés, de chats anesthésiés et de 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 les souris;
- 4) le système nerveux central chez les souris et les rats.

La ceftriaxone, à une posologie maximale de 300 mg/kg, n'a exercé aucun effet sur l'élimination urinaire chez les rats (durant une diurèse induite par une solution saline) et les chiens, sauf dans 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 les rats ont montré que la ceftriaxone, administrée à des posologies de 200 mg/kg, potentialise l'activité immunosuppressive de la dexaméthasone et du cyclophosphamide et s'oppose à l'effet diurétique du furosémide. Chez les souris traitées avec du leptazol, la ceftriaxone, administrée par voie SC à des posologies de 200 mg/kg, a réduit de façon significative l'effet anticonvulsivant du diazépam à une posologie de 6 mg/kg IP mais non à des posologies de 0,75, 1,5 ou 3 mg/kg IP.

La ceftriaxone n'a démontré aucune propriété immunomodulatrice chez les souris et aucune activité antigénique chez les rats et les cobayes.

L'administration intraveineuse de ceftriaxone à des groupes de chiens à raison de 150 et de 400 mg/kg jour a entraîné la formation de concrétions pierreuses et parfois grumelées dans la vésicule biliaire. Ces concrétions étaient composées en grande partie d'un sel calcique de la ceftriaxone .

10.3 Pharmacocinétique

Un certain nombre d'abréviations standard sont utilisées dans cette section. Voici leur signification:

C	- concentration plasmatique (max = maximale, min = minimale, moy = moyenne à l'état d'équilibre)
ASC	- aire sous la courbe des concentrations plasmatiques par rapport au temps
C1p	- clairance systémique (plasmatique)
CIR	- clairance rénale
Vd(β)	- volume de distribution
t _{1/2} (β)	- demi-vie d'élimination
f _u	- fraction de la dose éliminée dans l'urine
T	- médicament total (lié plus non lié ou libre)

L	- médicament non lié ou 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 du $t_{1/2}(\beta)$
unités	- mg/L équivaut à mcg/mL

La pharmacocinétique de la ceftriaxone se caractérise par: 1) une liaison saturable aux protéines plasmatiques à l'intérieur de la gamme thérapeutique (la fraction libre de ceftriaxone demeurant relativement constante, soit d'environ 5 à 10 %, à des concentrations plasmatiques de moins de 200 mcg/mL et augmentant à environ 40 % à 650 mcg/mL, 2) l'absence de sécrétion active par les tubules rénaux, et 3) une élimination d'environ 55 % par voie rénale et 45 % par voie biliaire.

La liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques est fonction de la concentration de médicament totale. À des concentrations de ceftriaxone totale de 4-68, 94-188 et 653 mcg/mL, la fraction libre de ceftriaxone est respectivement de 4-5, 8 et 42 %. Par conséquent, la pharmacocinétique de la ceftriaxone plasmatique totale est non linéaire. En effet, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ($ASC_{(0-4)}^T$) augmente moins que proportionnellement à la posologie, et l'augmentation du volume de distribution ($V_d^T(\beta)$), de la clairance plasmatique systémique (Cl_p^T) et de la clairance rénale (Cl_R^T) varie en fonction de la posologie. La pharmacocinétique de la ceftriaxone libre, par contre, est linéaire.

La clairance rénale de la ceftriaxone libre est légèrement inférieure au taux de filtration glomérulaire. Le probénécide n'influence aucunement la clairance de la ceftriaxone. À des posologies de 500 mg ou plus, la clairance rénale basée sur la ceftriaxone totale (Cl_R^T), diminue avec le temps. Par contre, la clairance rénale basée sur la ceftriaxone libre (Cl_R^L) demeure relativement constante en fonction du temps, quelle que soit la posologie. 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.

À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose unique de ceftriaxone marquée au ^{14}C à deux sujets de sexe masculin (23 ans et 27 ans), les pourcentages suivants de radioactivité ont été éliminés dans l'urine et dans les fèces:

Tableau 2

Intervals (heures)	Pourcentage de la 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 mis 100 heures à s'éliminer complètement et 90 % de la dose a été éliminée durant les 48 premières heures. Quatre-vingt-douze pour cent de la radioactivité récupérés dans l'urine et environ 10 % de la radioactivité récupérée dans les fèces étaient de la ceftriaxone sous forme inchangée. Des taux relativement élevés de ceftriaxone sous forme inchangée ont été trouvés dans la bile, ce qui semble indiquer que la ceftriaxone est inactivée par la flore intestinale plutôt que par le foie.

Lorsqu'on administre des doses multiples, la fraction de ceftriaxone éliminée dans l'urine sous forme inchangée (f_u) et la demi-vie d'élimination durant la phase terminale ($t_{1/2(\beta)}$) demeurent constantes, indépendamment de la posologie. Cependant, l'aire sous la courbe (ASC^T) diminue de 12 et de 15 %, le volume de distribution ($Vd^T_{(\beta)}$) et la clairance systémique (Cl^T_p) augmentent de 14 et 20 % et de 12 et de 15 % à la suite de l'administration de doses multiples de 1 000 et de 2 000 mg à intervalles de 12 heures, respectivement. Des doses multiples de 500 mg administrées aux 12 heures ne modifient pas ces paramètres. Il est possible que les variations observées aux doses plus élevées soient dues au profil non linéaire de la liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques.

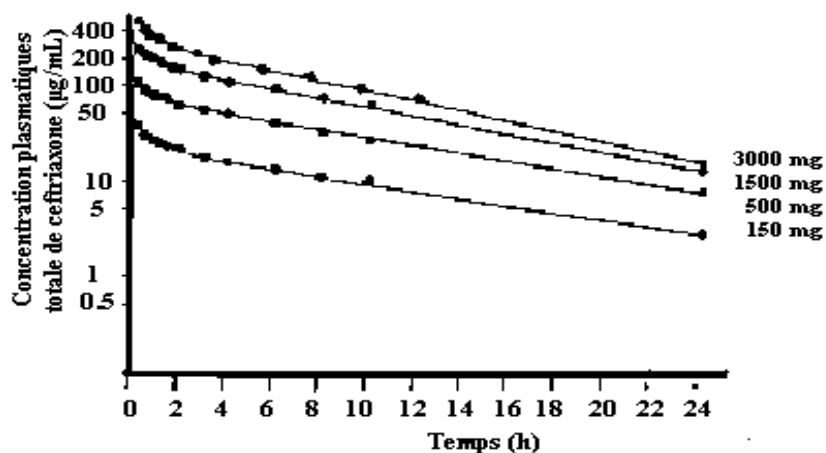
Administration intraveineuse

Injection bolus pendant 5 minutes :

Dose unique :

On a administré à six volontaires sains de sexe masculin (moyenne d'âge de 25 ans) des doses uniques de 150, 500, 1 500 et 3000 mg de ceftriaxone reconstituée à l'aide d'une solution saline, par injection bolus IV pendant 5 minutes. Les courbes de la concentration plasmatique de ceftriaxone totale pour chacune des doses par rapport au temps, chez un seul sujet représentatif, apparaissent à la **Figure 1**. Chacune de ces courbes pourrait être représentée par une équation biexponentielle.

Figure 1 – Variation de la concentration plasmatique de ceftriaxone totale en fonction du temps à la suite de l'injection bolus de doses uniques



Les fractions moyennes de ceftriaxone récupérées dans l'urine sous forme inchangée sur une période de 48 ou de 52 heures étaient de $58,6 \pm 6,6$ % pour la dose de 150 mg, de $64,3 \pm 7,3$ % pour la dose de 500 mg, de $65,0 \pm 4,3$ % pour la dose de 1 500 mg et de $66,6 \pm 9,0$ % pour la dose de 3 000 mg. Le **Tableau 3** donne les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone correspondant à divers intervalles de prélèvement.

Tableau 3 - Concentrations urinaires de ceftriaxone suite à l'injection bolus de doses uniques

Intervalle (heures)	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

* Les concentrations urinaires de ceftriaxone pour la dose de 3 000 mg n'ont pas été relevées.

Divers paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés. Les valeurs moyennes de ces paramètres sont consignées au **Tableau 4**.

Tableau 4 - Pharmacocinétique de la ceftriaxone suite à l'injection bolus de doses uniques

Paramètres pharmacocinétiques	Dose (mg)			
	150	500	1 500	3 000
ASC ^T ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL)	268 ± 52	846 ± 179	1 980 ± 376	2 725 ± 293
ASC ^L ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL)	10,1 ± 2,0	35,6 ± 8,5	106 ± 16,0	196,6 ± 22,7
C1 ^T _P (mL/min)*	9,7 ± 2	10,2 ± 21	13,0 ± 2,6	18,5 ± 2,1
C1 ^L _P (mL/min)*	262 ± 47	253 ± 52	249 ± 36	258 ± 31
C1 ^T _R (mL/min)**	6,5 ± 1,3	8,2 ± 1,1	13,2 ± 1,1	33,0 ± 2,6
C1 ^L _R (mL/min)**	169 ± 29	174 ± 33	165 ± 28	189 ± 48
V _d ^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, 500 et 1 500 mg et 0-52 heures pour la dose de 3 000 mg

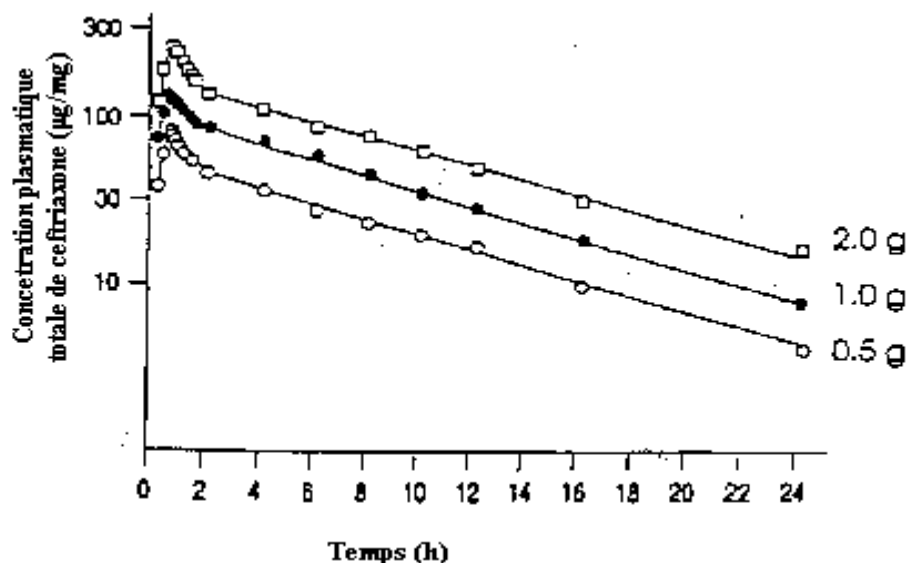
** 0-2 heures pour les doses de 150, 500 et 1500 mg et 0-1 heure pour la dose de 3 000 mg

Perfusion durant 30 minutes :

Dose unique :

On a administré par perfusion, à un débit constant pendant 30 minutes, des doses uniques de 500, 1 000 et 2 000 mg de ceftriaxone dans 100 mL de solution saline chez 12 volontaires sains (10 de sexe masculin et 2 de sexe féminin, moyenne d'âge 35 ans). Les courbes de la concentration plasmatique totale moyenne pour chacune des doses par rapport au temps sont illustrées à la **Figure 2**. Ces courbes étaient biphasiques et elles ont été ajustées à un modèle linéaire à deux compartiments.

Figure 2 – Variations de la concentration plasmatique moyenne de ceftriaxone totale en fonction du temps à la suite de la perfusion intraveineuse de doses uniques.



Les fractions moyennes de ceftriaxone récupérées dans l'urine sous forme inchangée, sur une période de 48 heures, étaient de $41 \pm 8 \%$ pour la dose de 500 mg, de $39 \pm 5 \%$ pour la dose de 1 000 mg et de $43 \pm 10 \%$ pour la dose de 2 000 mg. Le **Tableau 5** donne les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone correspondant à divers intervalles de prélèvement.

Tableau 5 - Concentrations urinaires de ceftriaxone à la suite de la perfusion de doses uniques

Intervalle (heures)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)		
	Dose (mg)		
	500	1000	2000
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

Divers paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés. Les valeurs moyennes de ces paramètres sont notées au **Tableau 6**.

Tableau 6 - Pharmacocinétique de la ceftriaxone à la suite de la perfusion de doses uniques

Paramètres pharmacocinétiques	Dose (mg)		
	500	1 000	2 000
ASC ^T _(0-∞) (mcg.h/mL)	551 ± 91	1 006 ± 118	1 703 ± 203
V _d ^T (β) (L)	8,8 ± 1,22	9,2 ± 1,05	10,3 ± 1,01
t _{1/2} ^T (β) (heure)	6,5 ± 0,72	6,2 ± 0,76	5,9 ± 0,69
C1 ^T _P (mL/min)	15,5 ± 2,4	16,8 ± 2,1	19,8 ± 2,5
C1 ^T _R (mL/min) (0-2 h)	7,3 ± 1,3	9,0 ± 1,6	15,3 ± 3,9

Doses multiples :

On a administré par perfusion, à un débit constant pendant 30 minutes, sept doses de 500, 1 000 ou 2 000 mg de ceftriaxone à intervalles de 12 heures, à des volontaires normaux. Les doses de 500 et de 1000 mg ont été administrées à 12 sujets de sexe masculin (moyenne d'âge respective de 29 et de 31 ans) et les doses de 2 000 mg à 11 sujets de sexe masculin et à un sujet de sexe féminin (moyenne d'âge de 33 ans). Les concentrations plasmatiques maximales, minimales et moyennes de ceftriaxone totale sont indiquées au **Tableau 7**.

Tableau 7 - Valeurs des C_{max}, C_{min} et C_{moy} de ceftriaxone totale plasmatique à la suite de perfusions de doses multiples

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

Les concentrations plasmatiques du médicament ont atteint l'état d'équilibre au jour 4. L'accumulation de ceftriaxone dans le plasma était de 35 % après la dose de 500 mg, de 20 % après la dose de 1000 mg et de 21 % après la dose de 2 000 mg. L'accumulation prévue était de 40 %.

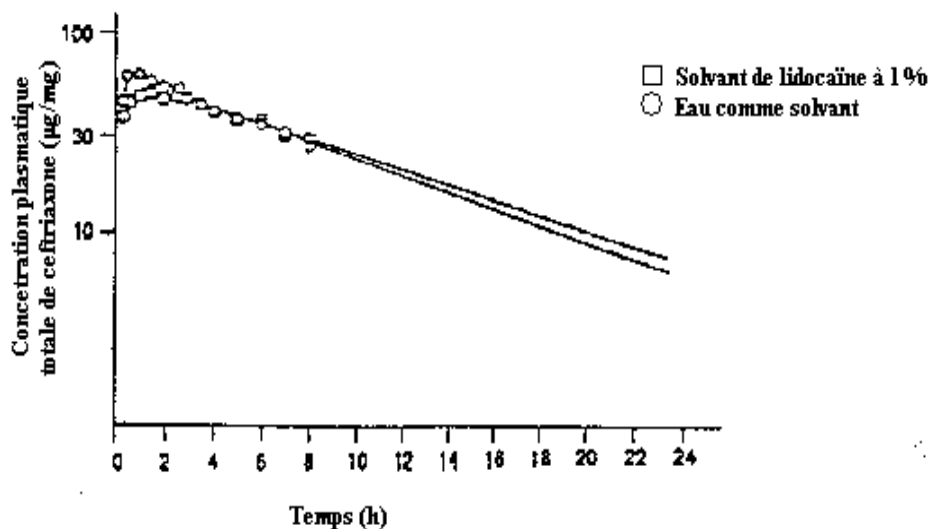
Administration intramusculaire

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

Dose unique :

On a administré par voie intramusculaire une dose unique de 500 mg de ceftriaxone, reconstituée soit dans de l'eau soit dans une solution 1 % de lidocaïne, à six volontaires normaux de sexe masculin (moyenne d'âge de 36 ans). Les courbes de la concentration plasmatique moyenne de ceftriaxone totale par rapport au temps pour chaque solvant sont illustrées à la **Figure 3**.

Figure 3- Variations de la concentration plasmatique moyenne de ceftriaxone totale en fonction du temps à la suite de l'administration intramusculaire de doses uniques.



Sur une période de 72 heures, 225 ± 40 mg de ceftriaxone sous forme inchangée ont été récupérés dans l'urine après l'administration de la préparation reconstituée avec de l'eau et 229 ± 26 mg suite à l'administration de la préparation reconstituée avec la solution à 1 % de lidocaïne. Les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone correspondant à divers intervalles de prélèvement sont indiquées au **Tableau 8**.

Tableau 8 - Concentrations urinaires de ceftriaxone à la suite de l'injection IM d'une dose unique de 500 mg

Intervalle (heures)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)	
	Solvant	
	Eau	1% 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

Divers paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés, dont les valeurs moyennes apparaissent au **Tableau 9**. On n'a observé aucune différence significative entre les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques des deux préparations.

Tableau 9 - Pharmacocinétique de la ceftriaxone à la suite de l'administration IM d'une dose unique de 500 mg

Paramètres pharmacocinétiques	Solvant	
	Eau	1% lidocaïne
C _{max} (µg/mL)	67,0 ± 9,7	55,8 ± 4,5
ASC ^T _(0-∞) (µg.h/mL)	709 ± 58	728 ± 63
t ^T _{1/2(β)} (h)	8,5 ± 0,7	8,4 ± 0,5
C1 ^T _{R(0-8 h)} (mL/min)	6,9 ± 0,5	6,6 ± 0,5

Doses multiples :

Sept doses de 500 ou de 1 000 mg de ceftriaxone, reconstituée dans une solution à 1 % de lidocaïne, ont été administrées par voie intramusculaire à intervalles de 12 heures à 12 volontaires sains (10 de sexe masculin et 2 de sexe féminin, moyenne d'âge de 36 ans). Les concentrations plasmatiques maximales, minimales et moyennes de ceftriaxone totale sont notées au **Tableau 10**.

Tableau 10 - Valeurs des C_{max}, C_{min} et C_{moy} de ceftriaxone totale après l'administration IM de doses multiples

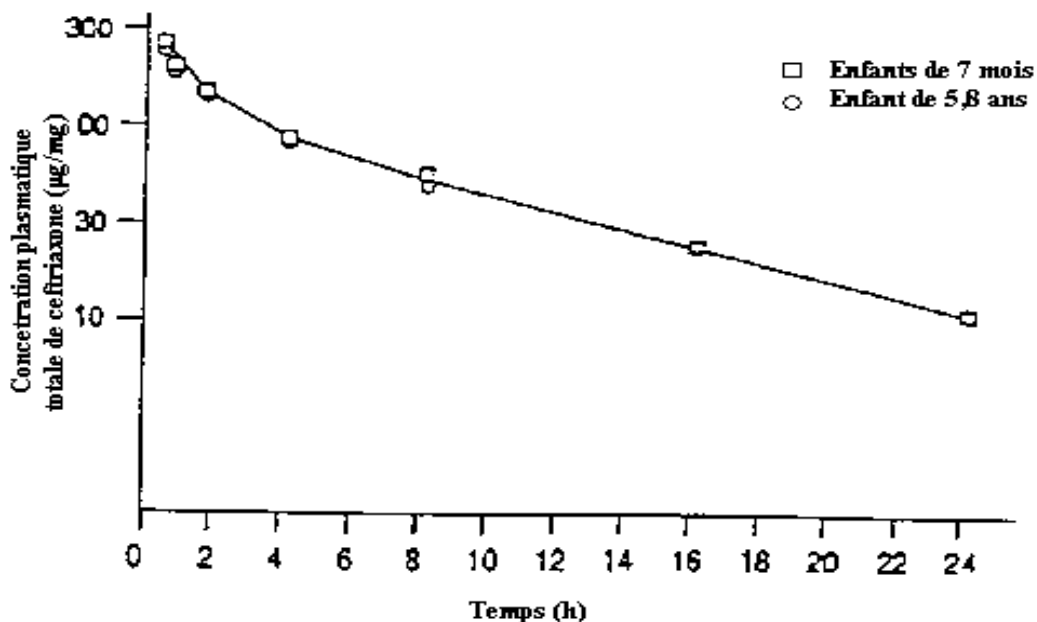
Dose (mg)	C _{max} (mcg/mL)	C _{min} (mcg/mL)	C _{moy} (mcg/mL)
500 Première dose	49 ± 11	16 ± 5	-
500 Dernière dose	65 ± 8	24 ± 6	46 ± 6
1,000 Première dose	81 ± 12	29 ± 7	-
1,000 Dernière dose	114 ± 16	39 ± 8	70 ± 10

Les concentrations plasmatiques de ceftriaxone ont atteint leur maximum de 0,75 à 3 heures (moyenne de 1,7 heures) après l'administration du médicament. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été observées après la troisième dose aux deux posologies utilisées et les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre ont été maintenues. L'indice moyen d'accumulation était de 1,36 après l'administration des doses multiples de 500 mg et de 1,29 après l'administration des doses multiples de 1 000 mg de ceftriaxone. Ces valeurs n'étaient pas significativement différentes des indices moyens d'accumulation prévue 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 ceftriaxone totale en fonction du temps chez un nourrisson (de 7 mois) et un enfant (de 5,8 ans), chacun ayant reçu une injection intraveineuse unique de 50 mg/kg de ceftriaxone sur une période de 5 minutes.

Figure 4 - Variation de la concentration plasmatique de ceftriaxone totale en fonction du temps à la suite de l'injection d'une dose unique chez un nourrisson et un enfant.



Le **Tableau 11** résume les modifications dans la pharmacocinétique de la ceftriaxone reliées à l'âge. Les fonctions rénale et hépatique des sujets étaient normales d'après les résultats des valeurs biologiques enregistrées chez ces sujets. Ceftriaxone sodique a été administré par injection bolus intraveineuse sur une période de 2 à 5 minutes ou par perfusion durant 30 minutes. Il semble que les fluctuations reliées à l'âge, observées dans la demi-vie, soient dues à des modifications de la clairance systémique.

Tableau 11 - Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) basés sur la concentration plasmatique de ceftriaxone totale chez divers groupes d'âge

Sujets et affection sous-jacente	N	Posologie moyenne de ceftriaxone (mg/kg)	Âge	$t_{1/2}(\beta)$ (h)	$v_d^T(\beta)$ (L/kg)	c_{1Tp} (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							
NOURISSONS 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 sains	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 sains	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	-
Volontaires sains (1)*, Bronchite (10)*							

*n

Effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique

On a administré à 12 patients anéphriques (6 hommes et 6 femmes, moyenne d'âge de 54 ans, clairance de la créatine ≤ 10 mL/min) des doses uniques de 150, 500 et 1 500 mg de ceftriaxone sodique par voie intraveineuse pendant 5 minutes. Chez 10 de ces patients, la valeur de la clairance non rénale du médicament libre était semblable à celle de sujets sains. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez ces 10 patients sont présentés au **Tableau 12**. La valeur moyenne de la demi-vie d'élimination était légèrement plus élevée que chez les sujets normaux.

Tableau 12

Paramètres pharmacocinétique	150 mg (N = 4)	500 mg (N = 2)	1 500 mg (N = 4)
$t_{1/2}^T$ (h)	12,4 \pm 1,8	7,7; 10,3	11,8 \pm 2,4
$t_{1/2}^L$ (h)	12,1 \pm 1,8	7,4; 10,0	9,1 \pm 1,0
Vd ^T (L)	9,9 \pm 1,9	9,7; 12,6	13,0 \pm 2,3
Vd ^L (L)	115,8 \pm 35,2	69,4; 136,9	86,6 \pm 17,7
C1 ^T _p (mL/min)	9,3 \pm 2,1	14,5; 14,1	12,9 \pm 1,8
C1 ^L _p (mL/min)	109,7 \pm 22,4	108,1; 158,8	119,7 \pm 32,5

Deux de ces patients ont présenté une baisse de la clairance non rénale indiquant une perturbation de l'élimination biliaire, non évidente d'après les tests standard de la fonction hépatique. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques déterminés chez ces deux patients sont indiquées au **Tableau 13**. Chez ces patients, la demi-vie d'élimination était sensiblement plus longue et la clairance corporelle totale plus faible.

Tableau 13

Paramètres pharmacocinétiques	500 mg (N = 2)
$t_{1/2}^T$ (h)	20,0; 34,8
$t_{1/2}^L$ (h)	18,4; 32,0
Vd ^T (L)	9,5; 13,3
Vd ^L (L)	79,0; 78,1
C1 ^T _p (mL/min)	5,5; 4,4
C1 ^L _p (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 8 patients (5 hommes et 3 femmes, moyenne d'âge de 46 ans), atteints d'une maladie du foie, ayant reçu une dose unique de 1 000 mg par voie intraveineuse. La demi-vie de la ceftriaxone était dans les limites de la normale, quel que soit le type de la maladie hépatique. Chez les deux patients souffrant de cirrhose décompensée avec ascite, l'aire sous la courbe était réduite et la clairance corporelle totale de même que le volume de distribution étaient significativement plus élevés (**Tableau 14**). Chez les six autres patients, ces paramètres étaient semblables à ceux des sujets normaux.

Tableau 14

Maladie du foie (N)	Stéatose du foie (2), cirrhose compensée (2), fibrose du foie (1), lésions au foie avec choléstase intra-hépatique (1)	Cirrhose décompensée avec ascite (2)
Paramètre Pharmacocinétique ASC ^T ₍₀₋₄₎ (µg.h/mL)	1 160 ± 217	597 ± 49
C1 ^T _P (mL/min)	14,9 ± 3,2	28,1 ± 2,3
V _d ^T (β) (L)	10,9 ± 0,8	21,9 ± 3,7
t _{1/2} ^T (β) (h)	8,8 ± 2,1	9,0 ± 0,8
fu (%)	61,7 ± 16,9	74,8 ± 3,5

Concentration de ceftriaxone dans les tissus et dans les liquides corporels

Liquide des bulles cutanées

La pénétration de la ceftriaxone dans le liquide des bulles cutanées est rapide. Les paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone totale dans le plasma et les bulles cutanées figurent au **Tableau 15**. La ceftriaxone s'élimine un peu moins rapidement à partir du liquide des bulles cutanées qu'à partir du plasma.

Tableau 15
Paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone totale dans le plasma
et le liquide de bulles cutanées

Sujets (Volontaires sains)			Posologie (mg)	Voie	Plasma		Liquide des bulles cutanées			
N	Sexe	Âge (ans)			ASC ^T (µg.h/mL)	t1/2 (h)	Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)	ASC ^T (µg.h/mL)	t1/2 (h)
6	M	21-37	Dose unique 500	IV	610 ± 122	8,8 ± 1,7	32,7 ± 7,0	--	569 ± 134	10,4 ± 2,7
12	6M 6F	19-24	Doses multiples 1 000 aux 12 h pendant 5 jours Première dose Dernière dose	IV						
					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	
			2000 aux 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

Sept nourrissons (4,5 à 15,6 mois) et un enfant (4,3 ans) ont reçu une dose de 50 mg/kg de ceftriaxone, et huit nourrissons (3,1 à 9,8 mois) ont reçu une dose de 75 mg/kg, par injection intraveineuse durant 5 minutes. Les sujets étaient atteints de méningite bactérienne ou de ventriculite. En moyenne, trois heures après l'administration, les concentrations moyennes de ceftriaxone dans le liquide céphalorachidien (LCR) étaient de $4,5 \pm 3,5$ µg/mL après l'administration de la dose de 50 mg/kg et de $6,0 \pm 3,9$ µg/mL après l'administration de la dose de 75 mg/kg.

On a administré ceftriaxone sodique par injection intramusculaire unique à 108 patients atteints de méningite purulente. Les sujets ont été repartis en trois groupes, selon la posologie. Les doses moyennes (\pm écart type) administrées dans les trois groupes étaient de $21 \pm 2,6$ mg/kg, $36 \pm 2,4$ mg/kg et $52 \pm 1,1$ mg/kg. Soixante-deux patients étaient âgés entre 10 jours et 2 ans, 18 avaient entre 2 et 9 ans, 9 avaient entre 10 et 19 ans et l'âge des 19 autres patients variait de 20 à 83 ans. L'étude comprenait 61 sujets de sexe masculin et 47 sujets de sexe féminin. Les concentrations de ceftriaxone dans le LCR étaient moins élevées que les concentrations sériques. Les concentrations moyennes de ceftriaxone à différentiels intervalles sont indiquées au **Tableau 16**. Les concentrations déterminées dans les cas de méningite purulente sont divisées en deux catégories selon les résultats des tests bactériologiques (positifs ou négatifs).

Aux doses égales ou supérieures à 35 mg/kg, les concentrations moyennes de ceftriaxone dans le LCR étaient supérieures de façon constante à 2 mcg/mL pendant les 24 heures suivant l'injection intramusculaire unique.

Tableau 16
Concentrations de ceftriaxone dans le LCR après une injection intramusculaire chez 108 patients

Culture du LCR	Dose de Ceftriaxone mg/kg (Nombre de patients)	Concentrations de ceftriaxone dans le LCR (µg/mL) (Nombre de dosages)			
		Heure 2	Heure 6	Heure 12	Heure 24
Positive	$21 \pm 2,6$ (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)
Négative	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

Les concentrations de ceftriaxone ont été mesurées dans des échantillons de bile

provenant de huit patients (5 femmes et 3 hommes, âge moyen 64 ans) devant subir une intervention chirurgicale pour cholécystite chronique avec cholélithiase (N=5) ou une autre affection biliaire (N=3). Ceftriaxone sodique a été administré à une posologie de 500 mg IV à intervalles de 12 heures pendant 7 jours. Les échantillons de bile ont été prélevés tous les jours, à divers intervalles après l'administration, à l'aide d'un drain en T. On a décelé de la ceftriaxone dans tous les échantillons. Chez deux patients, les concentrations biliaires de ceftriaxone étaient constamment inférieures à 16 mcg/mL, tandis qu'elles variaient de 35 à 924 mcg/mL chez les six autres patients.

Les concentrations totales de calcium dans la bile hépatique ont également été mesurées. Les produits ioniques du calcium et de la ceftriaxone variaient de 0,51 à $3,5 \times 10^{-6}$. La valeur-seuil pour la précipitation du sel calcique de la ceftriaxone est de $3,16 \times 10^{-4}$.

Bile vésiculaire

On a administré à sept patients (4 femmes et 3 hommes, moyenne d'âge de 49 ± 16 ans) ayant des taux d'enzymes hépatiques relativement normaux cinq doses (5 patients) ou trois doses (2 patients) de ceftriaxone sodique IV à raison de 2 g aux 12 heures. La dernière injection a été administrée de 0,1 à 5,3 heures (moyenne 2,7) avant la cholécystectomie. Les concentrations de ceftriaxone dans la bile vésiculaire des sept patients au moment de l'opération variaient de 2 970 à 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 variait de $2,4 \times 10^{-5}$ à $6,2 \times 10^{-5}$.

Interaction entre la ceftriaxone et le calcium *in vitro*

Deux études *in vitro*, soit l'une avec du plasma d'adultes et l'autre avec du plasma de nouveau-nés tiré du sang du cordon ombilical, ont été menées pour évaluer l'interaction entre la ceftriaxone et le calcium. On a incubé la ceftriaxone à des concentrations de 0,1 à 1 mM (55 à 555 µg/mL) avec du calcium à des concentrations de 2 à 12 mM (80 à 480 µg/mL) pendant 2 heures. La quantité de ceftriaxone récupérée du plasma était significativement moins élevée en présence de concentrations de calcium de 6 mM (240 µg/mL) ou plus dans le cas du plasma d'adultes, et en présence de concentrations de calcium de 4 mM (160 µg/mL) ou plus dans le cas du plasma de nouveau-nés. Ces mesures comprenaient les quantités totales de ceftriaxone et de calcium sous forme libre et liées à des protéines. La différence observée dans ces analyses pourrait signaler la présence de précipités de ceftriaxone calcique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

La poudre stérile de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP (ceftriaxone sodique) doit être conservée à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

Solutions reconstituées — Stabilité et recommandations concernant la conservation

1. Injection intramusculaire

La solution doit être reconstituée immédiatement avant l'emploi. Conserver la solution au réfrigérateur au besoin et l'utiliser dans les 48 heures suivant la reconstitution.

2. Injection d'un bolus IV (sans dilution ultérieure)

Les solutions doivent être administrées moins de 24 heures après leur reconstitution lorsqu'elles sont conservées à la température ambiante et moins de 72 heures après si elles sont réfrigérées (2 °C à 8 °C).

3. Perfusion IV

Conservées à la température ambiante, les solutions reconstituées doivent être administrées moins de 24 heures après avoir été diluées de nouveau.

a) Si elles sont conservées au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), les solutions diluées de nouveau avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou avec du dextrose injectable à 5 % doivent être administrées dans les 72 heures.

b) Les solutions diluées dans un mélange de dextrose et de chlorure de sodium injectable ne doivent pas être mises au réfrigérateur, car il y a incompatibilité physique lorsque ces solutions sont réfrigérées.

4. Usage prolongé des mélanges de solutions intraveineuses

Bien que les mélanges de solutions intraveineuses soient souvent stables pendant de longues périodes sur les plans physique et chimique, POUR DES RAISONS D'ORDRE MICROBIOLOGIQUE, ON RECOMMANDE GÉNÉRALEMENT DE LES UTILISER EN DEDANS DE 24 HEURES LORSQU'ELLES SONT CONSERVÉES À LA TEMPÉRATURE AMBIANTE, ET EN DEDANS DE 72 HEURES SI ELLES SONT RÉFRIGÉRÉES (2 °C à 8 °C). Les hôpitaux et les établissements qui ont un programme reconnu de préparation des additifs aux solutés et qui utilisent des techniques aseptiques validées pour la préparation des solutions intraveineuses peuvent prolonger jusqu'à 7 jours le temps de conservation des mélanges de ceftriaxone sodique avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou du dextrose injectable à 5 %, à des concentrations de 3 mg/mL à 40 mg/mL, lorsque ces mélanges sont conservés au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) dans des contenants en verre ou en chlorure de polyvinyle.

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

5. Congélation des solutions pour perfusion intraveineuse

Les hôpitaux et les établissements qui ont un programme reconnu de préparation des additifs aux solutés et qui utilisent des techniques aseptiques validées pour la préparation des solutions intraveineuses peuvent congeler et conserver les solutions pour perfusion intraveineuse de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP lorsque celles-ci sont préparées conformément aux instructions suivantes.

Si leur concentration ne dépasse pas 40 mg de ceftriaxone par mL, les solutions pour perfusion intraveineuse préparées avec les solutions reconstituées de Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP (ceftriaxone sodique) puis diluées de nouveau avec du dextrose injectable à 5 % ou du chlorure de sodium injectable à 0,9 % peuvent être entreposées dans des contenants flexibles de chlorure de polyvinyle pendant une période de 3 mois entre -10 °C et -20 °C.

Les solutions congelées doivent être décongelées au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) pendant la nuit et doivent ensuite être administrées dans un délai de 24 heures lorsqu'elles sont conservées à la température ambiante ou dans un délai de 7 jours si elles sont réfrigérées (2 °C à 8 °C).

Une fois la solution décongelée, presser fermement sur le sac afin de vérifier qu'il ne présente pas de fuite. En cas contraire, jeter ce dernier, car la stérilité de la solution n'est plus garantie. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et si le sac est étanche (orifice intact). La couleur des solutions de ceftriaxone va du jaune pâle à l'ambre. Dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner les médicaments pour usage parentéral avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne contiennent pas de particules et qu'elles n'ont pas changé de couleur.

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

Incompatibilités

La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ne doit pas être ajoutée à d'autres solutions contenant du calcium, comme les solutions de Hartmann ou de Ringer (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ne doit pas être mélangée à d'autres agents antimicrobiens, à la vancomycine, à l'amsacrine ou au fluconazole.

La Ceftriaxone Sodique Pour Injection BP ne doit pas être ajoutée à des produits sanguins, à des hydrolysats de protéines ou à des acides aminés.

12 INSTRUCTIONS 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.
- Une fois le contenant plein, l'éliminer 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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : ceftriaxone sodique

Nom chimique :

- 6*R*-[6 α , 7 β (*Z*)]-7-[[2-Amino-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, disodium salt hemiheptahydrate
- (6*R*, 7*R*)-7-[[2*Z*)-(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, disodium salt hemiheptahydrate
- Disodium (*Z*)-(6*R*, 7*R*)-7-[2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido]-8-oxo-3-[(2,5-dihydro-2-methyl-6-oxido-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate, hemiheptahydrate
- (6*R*, 7*R*)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-[[2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-*as*-triazin-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 7²-(*Z*)-(O-methyloxime), disodium salt hemiheptahydrate

Formule moléculaire et mass moléculaire :

Ceftriaxone, sel disodique heptahémihydraté

$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2} H_2O$,
661.61g/mol

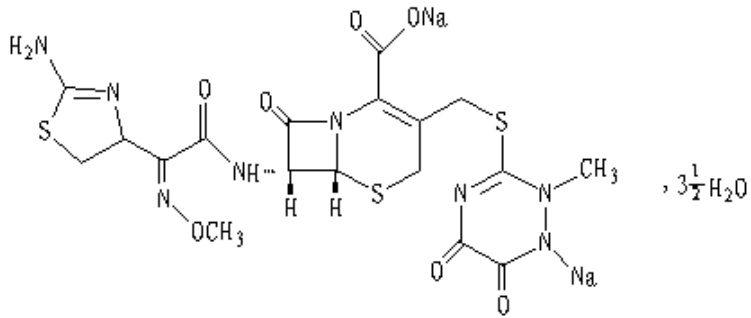
Ceftriaxone, sel disodique

$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$, 598.55 g/mol

Ceftriaxone, acide libre

$C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, 554.59 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline légèrement hygroscopique de couleur blanche à jaune pâle. Très soluble dans l'eau , peu soluble dans le méthanol et très peu soluble dans l'éthanol.

Caractéristiques du produit :

Composition :

Ceftriaxone sodique pour injection BP contient : poudre stérile équivalent à 0.25g, 1 g, 2 g et 10 g de ceftriaxone (sous forme sodique), respectivement. La quantité de sodium contenue dans un gramme de Ceftriaxone sodique pour injection BP est d'environ 83 mg (3,6 mEq d'ions sodium). Le pH des solutions fraîchement reconstituées varie habituellement de 6 à 8. Les solutions sont jaunâtres.

14 ESSAIS CLINIQUES

Il n'existe pas d'informations disponibles pour ce produit.

15 MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de la ceftriaxone contre divers germes Gram positifs et Gram négatifs est présentée au **Tableau 17**.

Tableau 17 : Pourcentage cumulatif de souches isolées inhibées aux concentrations (\leq) indiquées de ceftriaxone (mg/L)*

Microorganismes (Nombre de souches)	0,00 78	0,01 6	0,03 1	0,06 25	0,12 5	0,2 5	0,5	1	2	4	8	1 6	32	64	12 8
Ærobes Gram Négatif															
<i>Acinetobacter anitratum</i> (28)											11	3 9	96	10 0	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (50)			2				6		12	2 4	32	6 6	96	10 0	
<i>Acinetobacter Iwoffii</i> (10)										1 0		4 0			50
<i>Citrobacter freundii</i> (21)					5	33	62						67	71	95
<i>Enterobacter ærogenes</i> (17)				24	47	71	82				88	9 4		10 0	
<i>Enterobacter cloacae</i> (40)					5	28	50	55	65	7 5		9 0		93	
<i>Escherichia coli</i> (47)			6	66	88	94	98	10 0							
<i>Hæmophilus influenzae</i> (16)	86	94		100											
<i>Klebsiella oxytoca</i> (21)							50	90							
<i>Klebsiella species</i> (49)				50	90										
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (56)			5	41	86	100									
<i>Neisseria gonorrhoea</i> (10)**	90	100													
<i>Neisseria meningitidis</i> (22)**	59	68	77	100											
<i>Proteus inconstans</i> (5)		20	80			100									

Microorganismes (Nombre de souches)	0,00 78	0,01 6	0,03 1	0,06 25	0,12 5	0,2 5	0,5	1	2	4	8	1 6	32	64	12 8
<i>Proteus mirabilis</i> (40)	60	95	100												
<i>Proteus morganii</i> (40)	18	43	58	75	85		90	93	98		10 0				
<i>Proteus rettgeri</i> (12)	42	58	75		92		10								
<i>Proteus vulgaris</i> (29)	3			14	31	52	72	86	90			9		10	
<i>Pseudomonas æruginosa</i>										5	28	5	73	95	97
<i>Pseudomonas cepacia</i> (7)												1	43	71	10
<i>Pseudomonas fluorescens</i>														25	75
<i>Pseudomonas maltophilia</i>										1	22		67	78	10
<i>Pseudomonas putida</i> (9)												1	33	78	10
<i>Salmonella</i> species (18)				50											
<i>Salmonella typhi</i> (30)**		3	7	43	100										
<i>Shigella</i> (11)**		9		55	73			82	10						
<i>Serratia marcescens</i> (45)						4	20	38	47	5	62	6	78	96	98
Aérobies Gram Positif															
<i>Staphylococcus aureus</i> (34)										1	85	9			97
<i>Staphylococcus epidermidis</i>								9	23	3	50	6	82	95	
<i>Streptococcus agalacticæ</i>			48	96	100										
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26	39	55	80	90	100									
<i>Streptococcus pyogenes</i>		100													
Anaérobies Gram Negatif															
<i>Bacteroides</i> SP. (56)							2	4	5	1	29	5	71	84	91
<i>Fusobacterium</i> SP. (8)							13			2	38			50	63

Microorganismes (Nombre de souches)	0,00	0,01	0,03	0,06	0,12	0,2	0,5	1	2	4	8	1	32	64	12
	78	6	1	25	5	5						6			8
Anaerobes Gram Positif															
<i>Clostridium</i> SP. (10)					10	20	50		60	7		8	10		
<i>Peptococcus</i> SP. (15)					33	47	53		66	7	10				
<i>Peptostreptococcus</i> SP. (8)				13			50	88	10						

* L'inoculum variait de 10^3 à 10^6 germes/mL.

** L'inoculum n'est pas connu.

Les staphylocoques methicillino-résistants 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 18** représente le rapport CMB/CMI pour une sélection de microorganismes.

Tableau 18
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 cloacae</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 morganii</i> (5) (<i>Morganella morganii</i>)	1,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (8)	5,25
<i>Serratia marcescens</i> (8)	1,13

L'effet de l'inoculum sur l'activité de la ceftriaxone a varié selon la souche examinée.

L'augmentation de l'inoculum de 10^3 à 10^5 germes/mL a peu ou pas influencé la CMI ou la CMB pour un certain nombre de souches, y compris les souches productrices de bêta-lactamases. Toutefois, l'augmentation de l'inoculum de 10^5 à 10^7 germes/mL a entraîné des CMI de 8 à 533 fois plus élevées et des CMB de >32 à 4 267 fois plus élevées dans le cas de *P. aeruginosa*, *S. marcescens* et *P. vulgaris* et des CMI de 125 à 8 333 fois plus élevées et des CMB 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 germes/mL, les CMI pour *S. marcescens* et *P. vulgaris* ont été de 64 à 1 000 fois plus élevées.

Les effets d'une variation du pH de 6 à 8 sont résumés au **Tableau 19**.

Tableau 19
Effet du pH sur l'activité *in vitro* de la ceftriaxone

Microorganisme (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 infusion de cœur
Inoculum: 10⁶ germes/mL

Les CMI pour les souches testées de *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis* 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 TDS, milieu pour antibiotiques n° 1, 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 pour diverses bactéries est illustré au **Tableau 20**.

Tableau 20
Effet du sérum sur les CMI et les CMB de la ceftriaxone (mg/L)

Microorganismes (Nombre de souches)	Bouillon Isosensitest		Bouillon Isosensitest +25% sérum humain		Bouillon Isosensitest +75% 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 21**.

Tableau 21

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 = essentiellement substrat de pénicilline; cépha = essentiellement substrat de céphalosporine, 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.

Développement de la résistance :

L'acquisition d'une résistance à la ceftriaxone a été étudiée *in vitro* chez 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 22**, les résistances à la ceftriaxone ont augmenté de 2 à $\geq 1\ 024$ fois.

Tableau 22
Effet de cinq passages dans des milieux de culture contenant
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 originale 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)
IV57	0,2	25,0	128	R	R(C)
IV84	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 plasmique (plasmides R)

Interaction avec d'autres antibiotiques

L'association de la ceftriaxone avec un aminoside a entraîné un effet synergique (c.-a-d. une diminution des CMI des deux antibiotiques par un facteur d'au moins 4) contre de nombreuses souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Streptococcus faecalis*, *in vitro* (**Tableau 23**), même dans les cas où les microorganismes étaient résistants à chacun des antibiotiques pris individuellement. L'association de la ceftriaxone avec la céfoxitine a produit soit un effet synergique ou un effet antagoniste dépendant de l'espèce et de la souche (**Tableau 24**).

Dans les études *in vivo*, la synergie a été très rarement observée contre *Pseudomonas aeruginosa* avec la gentamicine (0 à 8 souches aux ratios de ceftriaxone : aminoside de 1:1 ou 1:8), la tobramycine (1 des 8 souches au ratio 1:1 et 0 des 8 souches au ratio 1:8) et l'amikacine (0 des 6 souches au ratio 1:1 et 2 des 6 souches au ratio 1:8). Aucune synergie n'a été observée contre *S. faecalis* ni avec la gentamicine ni avec l'amikacine. Un antagonisme entre la ceftriaxone et la céfoxitine a été observé pour 5 des 5 souches de *Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau 23
Interaction *in vitro* entre la ceftriaxone et les aminosides

Aminoside	Microorganisme	Sensibilité	Nombre de souches	Nombre ⁴ (%) de souches au ratio indiqué de ceftriaxone : aminoside	
				Ratio optimal Synergie	Ratio 8:1 Synergie
Gentamicine	<i>P. aeruginosa</i>	sens*	20	17(85)	11(55)
	<i>P. aeruginosa</i>	resis ^a	7	3(43)	1(14)
	<i>P. aeruginosa</i>	resis ^b	6	3(50)	0
	<i>P. aeruginosa</i>	resis ^c	3	2(67)	0
	<i>S. faecalis</i>	resis ^b	1	-	0
	<i>S. faecalis</i>	resis ^c	9	-	9(100)
	<i>E. coli</i>	sens	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	sens	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	sens	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	sens	2	-	0
	<i>Prot. morgani</i>	sens	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	sens	1	-	0
	<i>Klebs. Pneum.</i>	sens	2	-	0
	<i>Ent. cloacæ</i>	sens	1	-	0
	<i>Ent. cloacæ</i>	resis ^a	2	-	0
	<i>S. marcescens</i>	sens	3	-	2(67)
	<i>Staph. Aureus</i>	sens	2	-	0
Tobramycine	<i>P. aeruginosa</i>	sens	20	15(75)	5(25)
	<i>P. aeruginosa</i>	resis ^a	10	9(90)	9(20)
	<i>P. aeruginosa</i>	resis ^b	6	4(67)	0

Aminoside	Microorganisme	Sensibilité	Nombre de souches	Nombre ⁴ (%) de souches au ratio indiqué de ceftriaxone : aminoside	
				Ratio optimal Synergie	Ratio 8:1 Synergie
	<i>S. faecalis</i>	resis ^b	1	-	0
	<i>S. faecalis</i>	resis ^c	9	-	9(100)
	<i>E. coli</i>	sens	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	sens	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	sens	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	sens	1	-	0
	<i>Prot. morgani</i>	sens	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	sens	1	-	0
	<i>Klebs. Pneum.</i>	sens	2	-	0
	<i>Ent. cloacæ</i>	sens	3	-	0
	<i>S. marcescens</i>	sens	1	-	0
	<i>S. marcescens</i>	resis ^b	2	-	0
	<i>Staph. Aureus</i>	sens	1	-	0
Amikacine	<i>P. aeruginosa</i>	sens	23	16(70)	13(57)
	<i>P. aeruginosa</i>	resis ^a	13	11(85)	6(46)
	<i>E. coli</i>	sens	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	sens	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	sens	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	sens	2	-	0
	<i>Prot. morgani</i>	sens	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	sens	1	-	0

Aminoside	Microorganisme	Sensibilité	Nombre de souches	Nombre ⁴ (%) de souches au ratio indiqué de ceftriaxone : aminoside	
				Ratio optimal Synergie	Ratio 8:1 Synergie
	<i>Klebs. Pneum.</i>	sens	2	-	0
	<i>Ent. cloacæ</i>	sens	1	-	0
	<i>Ent. cloacæ</i>	resis ^a	2	-	0
	<i>S. marcescens</i>	sens	3	-	0
	<i>Staph. aureus</i>	sens	2	-	0

*sens: Les microorganismes ont été classés soit comme sensibles, soit d'une sensibilité intermédiaire aux deux antibiotiques. La concentration de la ceftriaxone était ≤50 mg/L, pour la gentamicine ≤ 6.3 mg/L, pour la tobramycine ≤6.3 mg/L et pour l'amikacine ≤12.5 mg/L.

Le(s) microorganisme(s) était (étaient) résistant(s) à la ceftriaxone.

a: Le(s) microorganisme(s) était (étaient) résistant(s) à l'aminoside utilisé.

b: Le(s) microorganisme(s)) était (étaient) résistant(s) à la ceftriaxone et à l'aminoside utilisé.

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

-: Aucune donnée.

Tableau 24
Interaction *in vitro* entre la ceftriaxone et la céfoxitine

Microorganisme	Nombre de souches	Nombre* (%) si souches au ratio 1:1	
		Synergie	Antagonisme
<i>P. aeruginosa</i>	12	0	11(92)
<i>Enterob. cloacæ</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.

En effet, dans le cas de certaines souches, on n'a observé aucune interaction.

Épreuve de sensibilité :

Les résultats de l'antibiogramme (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, devraient être interprétés selon les critères indiqués au **Tableau 25**.

Tableau 25

	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*, la ceftriaxone s'est révélée active contre certaines souches qui se sont montrées résistantes lorsque des disques contenant d'autres bêta-lactamines ont été utilisés. Il est donc recommandé d'utiliser uniquement les disques ceftriaxone (contenant 30 mcg de ceftriaxone) pour effectuer les antibiogrammes. De la même façon, les disques ceftriaxone ne devraient pas être utilisés pour déterminer la sensibilité à d'autres céphalosporines.

Les diamètres de la zone d'inhibition produits par un disque 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 fournis au **Tableau 26**.

Tableau 26

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 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.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la ceftriaxone a été déterminée chez la souris, le rat, et le lapin.

Tableau 27
Toxicité aiguë de la ceftriaxone

Voie	Espèce	Souche	Sexe	DL ₅₀ mg/kg (intervalle de confiance de 95%)	Signes	
IV	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, respiration accélérée, sédation, convulsions systémiques.	
			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)		
Rats nouveau -nés*	CD	M, F	1 ,900 (1 600-3 100)	Perte de réflexe de redressement, dépression respiratoire, cyanose, respiration pénible, 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.
SC	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 caecum
PO	Souris	IRC-SLC	M, F	> 10 000	Aucun signe rapporté
	Rats	Sprague Dawley	M, F	> 10 000	Hypertrophie du caecum
IP	Rats** (Nouveaux-nés)	CD	M, F	> 2 000	Pâleur

* âgés de 14 jours

** âgés de plus de 24 heures

Au cours d'une étude utilisant des doses pyramidales, on a administré à des beagles suisses (un de chaque sexe) des doses intraveineuses de 100, 200, 400, 800, 1 600, 2 x 1 600 (intervalle de 12 heures entre les doses) et 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 les symptômes en administrant lentement la ceftriaxone par voie IV. Une démarche titubante réversible, une certaine lassitude et des étourdissements ont été observés à la suite de l'administration de toutes les doses de 1 600 mg/kg. On a également noté une hausse de la SGPT (augmentation par un facteur de 12 fois plus chez un chien) et de la phosphatase alcaline. L'autopsie a révélé que la vésicule biliaire des deux chiens était largement contractée, mais elle ne contenait pas de concrétions.

Dans le cadre d'une autre étude, des doses pyramidales de 3,6; 12; 36; 120; 360 et 1 200 mg/kg de ceftriaxone ont été administrés par voie intraveineuse à quatre beagles (deux/sexe) à intervalles de un à deux jours. Les signes et symptômes suivants, reliés au médicament, ont été observés; soulèvements de l'estomac, vomissements, tremblement de la tête, grattement des oreilles, érythème, œdème autour des yeux et du museau ainsi que léchement et halètements sporadiques. La plupart de ces symptômes ont été observés chez un seul chien; il se peut que celui-ci ait répondu au médicament de façon atypique. À la suite de l'administration de la dose de 1 200 mg/kg, le taux de SGPT a augmenté d'environ 10 fois chez un chien et 3,5 fois chez un autre. À 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 doses multiples

Rats

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

Lors d'une étude de 4 semaines, on a administré par voie intraveineuse 0, 25, 125 ou 600 mg/kg/jour de ceftriaxone à des groupes de vingt-quatre rats (douze/sexe). La tolérance locale et générale a été bonne à part le fait que l'injection rapide de 600 mg/kg/jour ait provoqué de légers vertiges 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 traité par la posologie élevée et chez un mâle du groupe ayant reçu la posologie intermédiaire. Le gain de poids a été réduit d'environ 7 % chez les mâles soumis au traitement avec 600 mg/kg/jour. À la semaine 4 de l'étude, le volume d'urine était respectivement 18,5 % et 40,0 % plus faible chez les rats traités avec 125 mg/kg/jour et 600 mg/kg/jour que chez les rats témoins. À la semaine 4, deux rats (un de chaque sexe) du groupe ayant reçu 600 mg/kg/jour ont été saisis de crises épileptiques et de convulsions immédiatement après l'injection et sont morts. L'autopsie a révélé une hypertrophie marquée du cæcum chez tous les rats ayant reçu 125 et 600 mg/kg/jour. Chez les rats soumis à la posologie la plus élevée, on a noté une augmentation du poids absolu des glandes surrénales de 18 % chez les mâles et de 10 % chez les femelles. Le poids absolu moyen du foie des mâles ayant reçu 125 mg/kg/jour a été réduit de 10 % et celui des mâles soumis à 600 mg/kg/jour a été réduit de 17 %.

On a administré à des rats Sprague-Dawley (seize/sexe/dose) 0, 100,350 ou 1 225 mg/kg de ceftriaxone IV par jour pendant 13 semaines, puis on a observé six rats par sexe par dose pendant une période de récupération de 5 semaines. À cause de graves lésions au point d'injection, les rats du groupe de la posologie élevée (1 225 mg/kg/jr) qui ont survécu ont été soit sacrifiés au jour 42, soit gardés en observation pendant une période de récupération de 4 semaines. Dans le groupe soumis à la posologie 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 à 35 jours de traitement et sont décédées par la suite. Des modifications hématologiques et des fluctuations dans le chimisme sanguin comparativement aux témoins ont été signalées uniquement chez le groupe ayant reçu 1 225 mg/kg/jour et comprenaient; augmentation de 12 à 13 % du volume globulaire moyen et augmentation de 14 % de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine chez les deux sexes de même que hausse de 2 % du taux sérique de sodium et baisse respective de 2,5; 3,3 et 14 % du taux

d'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire chez les femelles. Toutes ces valeurs sont retournées à la normale durant la période de récupération. L'autopsie a révélé une occlusion vasculaire au point d'injection chez les groupes ayant reçu 350 et 1 225 mg/kg/jour. On a constaté une hypertrophie du cæcum chez la plupart des rats traités, mais le volume du cæcum est retourné à la normale au cours de la période de récupération. Chez le groupe traité par la posologie de 1 225 mg/kg/jour, on a observé un léger saignement pétéchial dispersé au niveau des parties sous capsulaires du thymus chez la moitié des rats des deux sexes. Ce phénomène n'a pas été noté chez les animaux faisant partie du groupe de récupération.

Chiens

Dans le cadre d'une étude de deux semaines, des beagles mâles Füllinsdorf (deux/groupe) ont reçu par voie intraveineuse 0, 25 ou 60 mg/kg/jour de ceftriaxone pendant deux semaines. On a enregistré un gain pondéral moyen de 8 % chez les animaux témoins, de 4 % chez le groupe ayant reçu la faible posologie et de 2 % chez le groupe soumis à la posologie élevée. De légères baisses des taux sériques de gamma-globuline et de potassium, accompagnées de légères hausses de bilirubine totale, d'albumine sérique et du ratio albumine/globuline ont été observées; ces modifications étaient fonction de la dose.

Au cours d'une étude de quatre semaines, des groupes de beagles (deux ou trois/ sexe/dose) ont reçu par voie intraveineuse 0, 25, 150 ou 400 mg/kg/jour de ceftriaxone. L'injection du médicament a provoqué des vomissements chez un chien du groupe ayant reçu la posologie intermédiaire et chez tous les chiens du groupe ayant reçu la posologie élevée. La température rectale était légèrement haussée chez les chiens traités à dose élevée à la fin de l'étude. On a observé une réduction d'environ 10 % du nombre de lymphocytes chez les groupes ayant reçu la posologie intermédiaire et la posologie élevée. Quatre semaines après le début de l'administration, les taux de SGPT étaient 4,3; 6,4 et 29 fois plus élevés et les taux de phosphatase alcaline 2,7, 1,9 et 3,2 fois plus élevés chez un chien du groupe intermédiaire et deux chiens du groupe traité avec la posologie élevée, respectivement. L'autopsie a révélé la présence de concrétions pierreuses et parfois grumelées dans la vésicule biliaire de cinq des six chiens du groupe intermédiaire et chez tous les chiens du groupe ayant reçu la posologie élevée; ces concrétions étaient composées principalement du sel calcique de la ceftriaxone. La bile des chiens du groupe ayant reçu la posologie élevée était normale à part le fait qu'elle contenait presque deux fois plus d'acides biliaires et 50 % moins de fer. À l'examen histologique, on a observé une hémorragie périvasculaire, de la périartérite ou de la périphlébite au point d'injection. On a également noté une tendance légèrement plus élevée des cellules hépatiques centrolobulaires au gonflement brouillé et une certaine prolifération des canaux pseudobiliaires chez le groupe ayant reçu la posologie élevée.

Dans une étude d'une durée de 4,5 semaines, on a administré à des groupes de quatre beagles Füllinsdorf (deux/sexe/groupe) de la ceftriaxone par voie intraveineuse à raison de 0 mg/kg/jour, 50 mg/kg/jour, 50 mg/kg deux fois par jour, 50 mg/kg trois fois par jour ou 75 mg/kg trois fois par jour. On a observé des variations dans certains paramètres hématologiques

et dans les tests de la fonction hépatique, variations considérées comme étant situées dans les limites de la normale et non reliées à la drogue bien que statistiquement significatives. À 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 du groupe ayant reçu 50 mg/kg deux fois par jour, de deux des quatre chiens ayant reçu 50 mg/kg trois fois par jour et de trois des quatre chiens soumis à 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 50 mg/kg trois fois par jour et de trois chiens ayant reçu 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 raison de 0, 60, 120 ou 240 mg/kg/jour. On a laissé un animal par sexe par groupe récupérer pendant 4 semaines. Les chiens ont été nourris trois fois par jour. Des vomissements occasionnels ont été observés chez tous les groupes traités de même que chez les animaux témoins. Chez les groupes ayant reçu 120 et 240 mg/kg/jour, on a signalé une réduction statistiquement non significative, indépendante de la posologie, de la numération plaquettaire moyenne (27 % chez les mâles et 41 % chez les femelles) à la fin de la période de traitement de 5 semaines. Une hausse sporadique des taux de phosphatase alcaline et de transaminases a été observée chez certains animaux traités (taux augmentés par un facteur d'environ 1,5 à 2). On n'a signalé aucun signe de précipitation dans la vésicule biliaire.

Dans le cadre d'une autre étude de 5 semaines, la ceftriaxone a été administrée par voie intraveineuse à raison de 200 ou 400 mg/kg/jour à des groupes de deux mâles et deux femelles beagles. 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 5 semaines. Le seul chien dont la bile ne contenait aucun précipité après 5 semaines de traitement (à la posologie de 400 mg/kg/jour) avait mangé peu 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 des doses uniques IV de 200 ou de 450 mg/kg de ceftriaxone aux beagles, 3 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 de bile 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) plus de

cinq fois plus élevée chez les chiens privés de nourriture que chez les chiens nourris.

Dans une étude *in vitro*, le mélange de la bile de chiens à jeun avec un volume égal d'une solution de ceftriaxone soit à 10 % ou à 5 % dans du sérum de chien à 37 °C a occasionné une précipitation dans des délais respectifs de 10 heures ou de 24 heures. 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 intraveineuses à long terme menées chez des beagles ont montré que des doses de 60, 120 ou 240 mg/kg/jour de ceftriaxone administrées pendant 5 semaines à des chiens (trois/sexe/dose) nourris trois fois par jour n'étaient pas associées à la formation de précipités biliaires. Toutefois, l'administration de ceftriaxone à des chiens pendant 13 semaines, dans les mêmes conditions que l'étude précédente de 5 semaines, a entraîné la formation de précipités biliaires chez les trois mâles et chez deux des trois femelles traitées avec 240 mg/kg/jour. Presque tous ces précipités ont disparu de la vésicule biliaire après la période de récupération de 5 semaines. Aucun précipité ne s'est formé dans la vésicule biliaire des chiens ayant reçu 120 mg/kg par jour ou moins.

Babouins

Au cours d'une étude de toxicité de 29 jours, des groupes de quatre babouins (deux/sexe/groupe) ont reçu de la ceftriaxone par voie IV à raison de 0, 25, 150 ou 400 mg/kg/jour. La diarrhée était fréquente parmi les animaux traités. Des vomissements occasionnels ont été observés. On a enregistré une hausse statistiquement significative du taux urinaire de N-acétylglucosaminidase chez les animaux traités avec 400 mg/kg/jour. Une augmentation statistiquement significative de la concentration plasmatique d'urée a été notée chez ce groupe mais les valeurs sont demeurées dans les limites de la normale. On n'a observé aucun changement histologique ou précipité dans la vésicule biliaire relié à la drogue.

Des groupes de babouins (trois/sexe/dose) ont reçu de la ceftriaxone par voie IV à raison de 0, 30, 150, 400 ou 700 mg/kg par jour pendant 26 semaines. Au début de l'étude, on a observé des vomissements et des selles molles ou de la diarrhée, particulièrement chez les groupes ayant reçu 150 mg/kg/jour ou plus. Vers la fin de l'étude, on a noté chez certains animaux soumis aux posologies de 400 et de 700 mg/kg/jour une sclérose des veines utilisées pour l'injection. Les autres symptômes reliés au traitement, qui ont été observés chez certains animaux du groupe traité avec la posologie de 700 mg/kg/jour, sont : léthargie, diminution de l'activité, pâleur de la muqueuse buccale ou de la face, apathie et aspect voûté, yeux enfoncés dans les orbites, plaies corporelles, tremblements, perte de poids, déshydratation et odeur corporelle sucrée. 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. L'hématocrite, le taux d'hémoglobine et la numération érythrocytaire, ayant diminué de moins de 15 % chez les animaux du groupe soumis à la posologie la plus élevée au début de l'étude, sont en grande partie retournés à la normale

avant la fin de l'étude. Les valeurs moyennes de SGPT (ALT sérique) étaient 2 à 3 fois plus élevées chez tous les mâles traités, à la semaine 4, mais sont revenues à la normale par la suite. L'état d'un mâle du groupe à dose élevée (700 mg/kg/jour) s'est détérioré graduellement; l'animal a présenté des signes d'urémie et a été sacrifié à la 20^e semaine. Tous les autres animaux ont été autopsiés après 26 semaines de traitement. Le poids absolu des reins a augmenté de 12 % chez les femelles ayant reçu la posologie de 400 mg/kg/jour, de 38 % chez les mâles soumis à la posologie de 700 mg/kg/jour et de 42 % chez les femelles ayant reçu 700 mg/kg/jour. Les animaux des groupes 3 (150 mg/kg/jour), 4 (400 mg/kg/jour) et 5 (700 mg/kg/jour) ont présenté une néphropathie. Chez les animaux ayant reçu 150 mg/kg par jour, elle était minime (pigment granulaire brun verdâtre dans l'épithélium tubulaire régénératif). Aux deux posologies les plus élevées, la néphropathie variait de minime à moyennement grave avec nécrose, microlithes et régénération des tubules rénaux. Secondairement à la néphropathie, quatre animaux présentaient une atrophie du thymus et deux 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 traités avec 400 ou 700 mg/kg/jour.

Des cholélithes microscopiques et/ou du matériel amorphe ont également été décelés dans la lumière de la vésicule biliaire chez la plupart des mâles des groupes 4 et 5 (400 et 700 mg/kg/jour).

Étude sur la fertilité et la reproduction

On a administré à des groupes de rats Sprague-Dawley (vingt-deux/sexe/posologie) de la ceftriaxone par voie IV à raison de 0, 100, 350 ou 700 mg/kg/jour. Les mâles ont reçu la ceftriaxone au moins 60 jours avant et pendant l'accouplement et les femelles au moins 14 jours avant l'accouplement et durant toute la période de gestation et de lactation. Douze femelles par groupe ont mis bas de façon naturelle et une césarienne a été pratiquée chez les autres. La copulation, la fécondation et la gestation n'ont pas été perturbées. Le cæcum des rats de tous les groupes traités avait tendance à être hypertrophié.

Aucun effet indésirable n'a été observé au niveau du nombre ou des proportions relatives de *corpora lutea* et d'implantations, ou du taux de résorption ou du 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 ou 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 était normal. L'aspect général, le comportement et la fonction sensorielle de toute la progéniture étaient normaux durant la période d'allaitement et lors de l'autopsie.

Études tératologiques

Souris

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

Chez les groupes qui ont été sacrifiés au jour 19, la présence de 14 côtes était beaucoup plus fréquente chez le groupe ayant reçu la posologie élevée (18 petits d'une même portée) que chez le groupe témoin (2 petits). Chez les groupes qui ont pu mettre bas normalement, il semble que le taux de résorption par implantation était fonction de la posologie : 6,5 % à la posologie de 0 mg/kg/jour, 10,5 % à la posologie de 100 mg/kg/jour, 11,1 % à la posologie de 250 mg/kg/jour, et 17,8 % à la posologie 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 posologie du médicament).

Rats

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

Aucun décès n'a été enregistré chez les mères durant la gestation et la période de lactation. Aucune différence liée à la drogue n'a été décelée entre les groupes témoins et les groupes traités en ce qui concerne la taille moyenne des portées, le taux moyen de résorption et le poids moyen des fœtus. Le médicament n'a provoqué aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique chez les fœtus.

Lapins

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

Singes

Une posologie quotidienne de 100 mg/kg de ceftriaxone a été administrée par voie intraveineuse à 10 singes cynomolgus (groupe A) du 21e au 31e jour de la gestation et à 9 macaques (groupe B) du 32e au 45e jour de la gestation. Un groupe témoin composé de 9

guenons a reçu l'excipient du 21e au 45e jour de la gestation. On a pratiqué une césarienne au jour 100 ± 1 de la gestation et les fœtus ont été immédiatement examinés pour vérifier s'ils présentaient des anomalies.

Deux guenons témoins 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 des fœtus des femelles du groupe B (moyenne d'environ 99 g) était diminué en comparaison à celui des témoins (moyenne d'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 raison de 0, 100, 350 et 700 mg/kg par jour à partir du 17e jour de la gestation jusqu'à la fin de la période de lactation. Toutes les femelles ont pu mettre bas de façon naturelle.

On n'a enregistré aucun décès chez les mères. Le gain de poids et la consommation alimentaire 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. À l'autopsie, on a observé une hypertrophie du cæcum chez toutes les rates traitées. Le nombre moyen d'implantations ainsi que le nombre de fœtus vivants et de fœtus morts à la naissance était similaire chez tous les groupes. La viabilité, le poids corporel, l'aspect, le comportement et la fonction sensorielle des nouveau-nés n'ont pas été influencés par le médicament. On n'a observé aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique notable.

Au cours de la période d'observation de 8 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 ou la capacité de reproduction des rats de la première génération. (F₁)

Études sur la mutagenèse

Au cours du test d'Ames, la ceftriaxone à des concentrations atteignant 100 ng par plaque n'a induit aucune mutation chez diverses souches de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation par une fraction d'homogénat de foie de rat. Des concentrations plus élevées ont été bactéricides pour ces souches.

Pour le test des micronoyaux, on a administré à des groupes de souris (trois/sexe/posologie) de la ceftriaxone par voie intraveineuse à raison de 18; 84,0 ou 420,0 mg/kg trente heures et six heures avant de les sacrifier. On n'a constaté aucune augmentation du nombre de micronoyaux, reliée au médicament. Par conséquent, dans les conditions utilisées, le médicament ne provoque pas de cassures chromosomiques ou de non-disjonctions mitotiques dans les cellules de la moelle osseuse des souris.

Dans une troisième étude, des lymphoblastes provenant de lymphocytes de sang périphérique

humain ont été exposés *in vitro* à la ceftriaxone à des concentrations de 0,2; 2 ou 20 mg par mL de milieu de culture pendant 24 heures. Les deux premières concentrations n'ont entraîné aucune augmentation d'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

Voie intramusculaire

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

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 dans de l'eau distillée) à faible concentration (10 mg/mL) ou à forte concentration (600 mg ajoutés à 1,7 mL) dans le muscle sacrospinal. L'injection de 0,1 mL de la solution à faible concentration n'a pas entraîné plus d'irritation que l'excipient. Cependant, les injections de 0, 1 mL de la solution à concentration élevée et de 1,0 mL des solutions aux deux concentrations ont provoqué une augmentation significative de l'irritation musculaire se traduisant par de la tuméfaction, de l'œdème, des hémorragies et de la nécrose. L'irritation semblait être fonction à la fois du volume et de la posologie.

L'injection intramusculaire d'une solution de 100 mg/mL de ceftriaxone à une dose de 100 mg/kg a entraîné une hausse 4 fois plus élevée du taux plasmatique de SGOT chez un chien et de 47 % chez un autre chien. De légères douleurs se sont manifestées durant l'injection chez les deux animaux.

Voie intraveineuse

Une solution aqueuse contenant 100 mg/mL de ceftriaxone a été diluée 1 fois, 3 fois ou 7 fois dans une solution physiologique saline puis incubée avec du sang entier citraté (chien) pendant 5 minutes. Aucune hémolyse n'est survenue.

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

Administration intrathécale

Du liquide céphalorachidien (3 mL chez un chien et 2 mL chez 7 chiens) a été prélevé de chiens beagles suisses (quatre mâles et quatre femelles) anesthésiés avec du pentobarbital et a été remplacé par une solution de ceftriaxone (100 mg/mL) ou une solution physiologique salée isotonique. La dose de remplacement de 3 mL s'est révélée trop toxique. L'injection de ceftriaxone (2 mL) a provoqué immédiatement une dépression respiratoire suivie d'une apnée temporaire (2 à 3 min), une tachycardie importante, des opisthotonos et des convulsions tétaniques. Vingt-quatre heures plus tard, les convulsions et les troubles du système nerveux central étaient toujours présents et le LCR contenait plus de protéines, de mononucléaires et de polynucléaires. À l'autopsie, le cerveau était normal mais l'espace sous-arachnoïdien était dilaté et il y avait infiltration de leucocytes polymorphonucléaires et œdème. Aucune anomalie n'a été observée chez les chiens témoins ayant reçu la solution physiologique salée.

Néphrotoxicité

Des groupes de lapins males (trois/dose) ont reçu une injection unique de 100, 200 ou 400 mg/kg de ceftriaxone par voie SC. Aucune modification rénale reliée au médicament n'a été signalée, mais on a observé une perte de poids corporel de 4 à 5 %.

Une autre étude comparant la ceftriaxone, la cephaloridine et la cefoxitine, à des doses uniques de 30, 300 ou 1 000 mg/kg a été effectuée chez des lapins. On a observé une nécrose focale ou multifocale de l'épithélium des tubules rénaux chez les lapins soumis à la posologie de 1 000 mg/kg de ceftriaxone. Cette nécrose variait de légère à modérée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Ceftriaxone Sodium Pour Injection, Numéro de contrôle: 246728, Monographie de produit, Teva Canada Limitée, Date de révision : 26 mai, 2021.

Rocephin (ceftriaxone sodium), Numéro de contrôle : 134328, Monographie de produit, Hoffman-La Roche Ltd., Canada, Date de révision: 9 février, 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr CEFTRIAXONE SODIQUE POUR INJECTION BP

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre la **Ceftriaxone sodique pour injection BP**, 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 la **Ceftriaxone sodique pour injection BP**.

À quoi la Ceftriaxone sodique pour injection BP sert-elle?

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 la Ceftriaxone sodique pour injection BP ne traitent que les infections bactériennes. Ils sont sans effet sur les infections virales, comme le rhume ordinaire.

Comment Ceftriaxone sodique pour injection BP agit-elle?

La Ceftriaxone sodique pour injection BP 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, elle les empêche de fabriquer leur paroi cellulaire.

Quels sont les ingrédients de Ceftriaxone sodique pour injection BP?

Ingrédient médicinal : ceftriaxone sodique

Ingrédients non médicinaux : aucun

Ceftriaxone sodique pour injection BP est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

Vous ne devez pas employer la Ceftriaxone sodique pour injection BP si :

- Vous êtes allergique à la ceftriaxone sodique, aux constituants du contenant ou à toute autre céphalosporine ou pénicilline.
- La Ceftriaxone sodique pour injection BP ne doit pas être administrée aux nouveau-nés souffrant de certains problèmes de santé.
- La Ceftriaxone sodique pour injection BP ne doit pas être administrée 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 la Ceftriaxone sodique pour injection BP :

- 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 la Ceftriaxone sodique pour injection BP, 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 la Ceftriaxone sodique pour injection BP, car celle-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 sodique pour injection BP

- La Ceftriaxone sodique pour injection BP vous sera administrée par un professionnel de la santé de l'une des manières suivantes :

- o injection intraveineuse lente;
 - o perfusion intraveineuse (à travers un petit tube introduit dans une veine);
 - o injection dans un gros muscle (muscle du bras par exemple).
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, la Ceftriaxone sodique pour injection BP doit être utilisée exactement selon les directives.
 - Le mésusage ou l'utilisation excessive de Ceftriaxone sodique pour injection BP 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 la Ceftriaxone sodique pour injection BP n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.
 - Ce médicament ne doit pas être partagé avec quiconque.

Surdosage

Si vous pensez qu'une personne sous vos soins ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de Ceftriaxone sodique pour injection BP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même en l'absence de tout symptôme.

Dose habituelle

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

Effets secondaires possibles de la Ceftriaxone sodique pour injection BP

Les effets secondaires ci-après ne sont que quelques-uns de ceux que vous pourriez ressentir à la prise de la Ceftriaxone sodique pour injection BP. 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 gastriques et crampes d'estomac
- flatulence
- brûlures d'estomac
- brûlure de la langue
- saignement de nez

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	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 de la peau, éruption cutanée grave.			
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		✓	
RARES			
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : Courbatures, saignement des gencives, fatigue, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, infections, douleur à la bouche et aux gencives, ulcères buccaux, éruption cutanée			✓
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		✓	
Réactions cutanées graves (pouvant toucher d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> desquamation de la peau ou apparition de cloques sur la peau (avec ou sans pus) qui peuvent aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes 		✓	

génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de couleur de la peau (rougeâtre, jaunâtre ou bleuâtre); <ul style="list-style-type: none"> • Enflure ou rougeur des yeux ou du visage; • Symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, enflure des glandes, toux; • Essoufflement, douleur thoracique ou malaise. 			
Encéphalopathie (dysfonctionnement du cerveau) : agitation, modification de l'état mental, confusion, trouble de la pensée, désorientation, pertes de conscience passagères, hallucinations, secousses musculaires involontaires soudaines, contractions musculaires ou tremblements			✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declarations-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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 en savoir davantage au sujet de Ceftriaxone sodique pour injection BP, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez vous procurer ce document 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 le site Web du fabricant au <https://www.sandoz.ca/fr>, ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

Le présent feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 6 janvier 2022.