

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr^{ce}cefTRIAxone sodique pour injection BP

Poudre stérile pour solution, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g
et 10 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique) par fiole

Voie intraveineuse ou intramusculaire

BP

Antibiotique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville, ON
L6H 6R4
Numéro de contrôle : 259108

Date d'autorisation initiale :
Le 19 novembre 2010

Date de révision :
Le 06 juillet 2022

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.1 Enfants	12/2021
1 Indications, 1.2 Personnes âgées	12/2021
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	12/2021
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	12/2021
4 Posologie et administration, 4.3 Reconstitution	12/2021
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	12/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	12/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement	12/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	12/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	12/2021

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À 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	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations et cas particuliers	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12

	7.1.4	Personnes âgées.....	13
8		EFFETS INDÉSIRABLES	13
	8.1	Aperçu des effets indésirables	13
	8.2	Effets indésirables observés durant les essais cliniques	13
	8.4	Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : Hématologie, biochimie clinique et autres données quantitatives	14
	8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	14
9		INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
	9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
	9.4	Interactions médicament-médicament	15
	9.5	Interactions médicament-aliments.....	17
	9.6	Interactions médicament-herbes médicinales	17
	9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	17
10		PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
	10.2	Pharmacodynamie.....	17
	10.3	Pharmacocinétique	18
11		CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	31
12		DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
		PARTIE II : RESEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	34
13		RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
14		ESSAIS CLINIQUES.....	34
15		MICROBIOLOGIE.....	35
16		TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	43
17		MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	52
		RENSEIGNEMENTS SUR LE M/DICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS.....	54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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 l'incidence d'infections postopératoires chez les malades subissant une hystérectomie abdominale ou vaginale ou un pontage coronaire et chez les patients à risque d'infection subissant une chirurgie biliaire. En présence de signes d'infection postopératoire, des échantillons doivent être prélevés pour culture et identification des microorganismes responsables de l'infection afin que le traitement approprié puisse être instauré.

Afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes et de préserver l'efficacité de la Ceftriaxone

Sodique Pour Injection BP 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 pour injection BP 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 cas connus d'hypersensibilité à la ceftriaxone sodique ou à toute autre composante du contenant, à d'autres céphalosporines ou aux pénicillines (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section [6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les nouveau-nés atteints d'hyperbilirubinémie et les bébés nés avant terme ne doivent pas être traités par la ceftriaxone. Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déloger la bilirubine de son site de liaison sur l'albumine sérique, entraînant ainsi un risque d'encéphalopathie bilirubinique chez ces patients (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les nouveau-nés (≤ 28 jours) s'ils ont (ou auront vraisemblablement) besoin d'un traitement avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium, comme une nutrition parentérale, en raison du risque de précipitation de la ceftriaxone avec les sels de calcium (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES](#) et [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On peut administrer Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) 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 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes

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

Nourrissons et enfants (de 1 mois à 12 ans)

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

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

Dans le cas d'infections dues à des streptococoques bêta-hémolytiques, il est recommandé de poursuivre la thérapie pendant au moins 10 jours. La durée moyenne du traitement pour les infections associées à des streptococoques bêta-hémolytiques au cours des essais cliniques a été de 2 semaines, variant de 1 à 5 semaines selon le foyer d'infection et la gravité de l'infection.

Prophylaxie (hystérectomie abdominale ou vaginale, pontage coronaire, chirurgie biliaire) :

Comme prophylaxie avant une hystérectomie abdominale ou vaginale, un pontage coronaire ou une chirurgie biliaire chez les patients à risque d'infection, on recommande une dose unique de 1 g administrée 1/2 heure 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 et d'insuffisance hépatique cliniquement importantes, il faut surveiller de près les concentrations sériques de ceftriaxone, à intervalles réguliers. S'il y a signe d'accumulation, réduire la posologie en conséquence.

4.3 Reconstitution

Pour administration intramusculaire

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

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

Reconstituer de la façon suivante :

Reconstitution (i.m.) – volume ordinaire

Contenu de la fiole	Volume à ajouter à la fiole (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration moyenne approximative (g/mL)
250 mg	0,9	1,0	0,25
500 mg	1,8	2,0	0,25
1,0 g	3,3	4,0	0,25
2,0 g	6,6	8,0	0,25

Bien agiter jusqu'à dissolution complète

Reconstitution (i.m.) – volume réduit

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

Bien agiter jusqu'à dissolution complète

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

Pour administration intraveineuse

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

- Reconstituer de la façon suivante :

Reconstitution (i.v.)

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

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

Solutions pour perfusion intraveineuse

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

Reconstitution de la fiole grand format pour pharmacie pour la préparation de solutions de perfusion intraveineuse

Il ne faut pénétrer la fermeture de la fiole grand format pour pharmacies plus qu'une fois après la reconstitution de la solution et ce, en utilisant un dispositif de transfert stérile approprié ou un système de distribution qui permet de mesurer les quantités administrées du contenu.

Reconstitution – Fioles grands formats pour pharmacie

Contenu de la fiole	Volume à ajouter à la fiole (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration nominale moyenne (g/mL)
10 g	95	101	0,1

Bien agiter jusqu'à dissolution complète. Retirer la quantité requise et diluer à l'aide d'une des solutions destinées aux perfusions intraveineuses. Jeter toute solution non utilisée dans les 8 heures suivant l'exécution du procédé.

4.4 Administration

Injection intramusculaire : La solution reconstituée de Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) doit être administrée profondément dans la région fessière. Il est recommandé de ne pas injecter plus de 1 g au même endroit. La douleur ressentie lors de l'injection intramusculaire est généralement légère et moins fréquente lorsqu'on administre Ceftriaxone sodique pour injection BP dans une solution stérile à 1 % de lidocaïne.

Injection intraveineuse (bolus) : La solution reconstituée doit être administrée sur une période d'environ 5 minutes. Si le raccord distal d'une trousse à injection intraveineuse est utilisé, interrompre l'écoulement du liquide primaire, injecter la solution de Ceftriaxone sodique pour

injection BP reconstituée, puis reprendre la solution primaire, ceci afin d'éviter le mélange de Ceftriaxone sodique pour injection BP avec la solution primaire et les risques d'incompatibilité.

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

NOTE : Les solutions de Ceftriaxone sodique pour injection BP ne doivent pas être mélangées avec des aminosides ni administrées au même endroit pour éviter les risques d'incompatibilité chimique. Des rapports d'incompatibilité physique entre la ceftriaxone et la vancomycine, l'amsacrine ou le fluconazole ont été documentés.

Il faut éviter d'utiliser des diluants contenant du calcium, notamment la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, pour la reconstitution de Ceftriaxone sodique pour injection BP ou pour diluer davantage la solution reconstituée en vue de son administration par voie intraveineuse, en raison du risque de formation d'un précipité. Il y a aussi risque de précipitation de la ceftriaxone avec les sels de calcium si l'on mélange Ceftriaxone sodique pour injection BP avec des solutions contenant du calcium dans la même tubulure d'administration intraveineuse. L'administration simultanée de Ceftriaxone sodique pour injection BP et de solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium telles que pour la nutrition parentérale dans un tube de raccord en Y, est à proscrire. Cependant, chez des patients autres que des nouveau-nés, on peut administrer Ceftriaxone sodique pour injection BP et des solutions contenant du calcium de façon séquentielle à condition que les tubulures de perfusion soient rincées à fond avec un liquide compatible entre les perfusions (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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 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 ceftriaxone sodique.
- Aucune information précise sur les symptômes ou le traitement n'est disponible.
- Une concentration sérique excessive de ceftriaxone ne peut pas être réduite par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Le traitement devrait être symptomatique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	-------------------------------

Voie intraveineuse ou intramusculaire	Poudre stérile pour solution, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g et 10 g de ceftriaxone par fiole	Aucun.
---------------------------------------	---	--------

Les fioles de Ceftriaxone sodique pour injection BP renferment de la poudre stérile de ceftriaxone sodique équivalant à 250 mg, à 500 mg, à 1 g et à 2 g de ceftriaxone. Les formats de 250 mg et de 500 mg sont présentés dans des fioles en verre de 15 mL, le format de 1 g dans des fioles en verre de 15 mL et de 50 mL et le format de 2 g dans des fioles en verre de 20 mL et de 50 mL.

Les fioles grand format pour pharmacies de Ceftriaxone sodique pour injection BP renferment de la poudre stérile équivalant à 10 g de ceftriaxone (non destinée à l'administration directe). La disponibilité de la fioles grand format pour pharmacies se limite aux hôpitaux qui ont un programme reconnu de préparation des mélanges intraveineux.

Les fioles de Ceftriaxone sodique pour injection BP sont présentées dans des boîtes contenant 1 fiole ou 10 fioles. Le bouchon n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

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 bêta-lactamines. Si l'on soupçonne la survenue d'une réaction cutanée grave, il faut interrompre l'administration de la ceftriaxone sodique pour injection BP 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 ceftriaxone sodique. 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 mégacolon 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 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hypersensibilité

L'administration de Ceftriaxone sodique pour injection BP (ceftriaxone sodique) nécessite un interrogatoire préalable minutieux concernant les antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftriaxone et autres céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres allergènes. On doit administrer Ceftriaxone sodique pour injection BP 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. On doit administrer Ceftriaxone sodique pour injection BP avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité de type I aux pénicillines. L'hypersensibilité croisée entre les antibiotiques de la classe de bêta-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 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hématologie

Anémie hémolytique

NE PAS ADMINISTRER Ceftriaxone 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 Ceftriaxone sodique pour injection BP. Des cas graves d'anémie hémolytique, même mortels, ont été signalés chez des adultes et des enfants. Si un patient développe une anémie en tout temps pendant l'administration de Ceftriaxone sodique pour injection BP ou dans les 2 à 3 semaines qui suivent, un diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines 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 Ceftriaxone sodique pour injection BP 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 rénale et hépatique

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

Dans les cas graves d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), on recommande de surveiller régulièrement les concentrations sériques de ceftriaxone. La dose maximale quotidienne ne devrait pas dépasser 2 g. Dans les cas graves d'insuffisance rénale, accompagnée d'insuffisance hépatique cliniquement importante, il est recommandé de surveiller de près les concentrations sériques de ceftriaxone à intervalles réguliers. 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 et cas particuliers

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de Ceftriaxone sodique pour injection BP dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'a pas été établie. Ceftriaxone sodique pour injection BP ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou la mère. On a détecté de la ceftriaxone dans le sang du cordon ombilical, le liquide amniotique et le placenta. À l'accouchement, une heure après l'administration i.v. 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.

7.1.2 Allaitement

La ceftriaxone passe dans le lait humain en faibles concentrations (les concentrations maximales de médicament total dans le lait se situaient entre 0,45 et 0,65 mcg/mL, environ 5 heures après l'administration i.v. ou i.m. d'une dose de 1 g). Comme on ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène, il faut faire preuve de prudence lorsque ce médicament est administré à des femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

L'innocuité de ceftriaxone sodique chez le nouveau-né (de la naissance à 28 jours) n'a pas été établie (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déloger la bilirubine de l'albumine sérique. On ne doit pas administrer Ceftriaxone sodique pour injection BP à des nouveau-nés (surtout s'il s'agit de prématurés) présentant un risque d'encéphalopathie bilirubinique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

L'élimination de la ceftriaxone peut être réduite chez les personnes âgées probablement à cause d'une insuffisance à la fois de la fonction rénale et de la fonction hépatique (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 durant 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 essais cliniques sur la ceftriaxone sodique et l'expérience post-commercialisation ont montré les réactions indésirables suivantes :

Effets indésirables cliniques

Dermatologiques : Éruptions cutanées (1,3 %); exanthème, eczéma allergique et prurit (0,11,0 %); urticaire (rapports de post-commercialisation). On a aussi rapporté des cas isolés de réactions cutanées graves (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [nécrolyse épidermique toxique]).

Hématologiques : Anémie (0,1-1,0 %); anémie hémolytique auto-immune et maladie sérique (< 0,1 %); anémie hémolytique immunoallergique (rapports de post-commercialisation - voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) 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 %).

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

Digestives : Diarrhée (3,3 %); nausée, vomissements, dysgueusie et douleurs gastriques

(0,11,0 %); douleurs abdominales, colite, flatulence, dyspepsie, colite pseudo-membraneuse et stomatite (< 0,1 %); glossite (rapports de post-commercialisation).

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

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

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 à 1 % de lidocaïne.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : Hématologie, biochimie clinique et autres données quantitatives

Hématologiques : Éosinophilie (4,6 %), thrombocytose (5,1 %), leucopénie (2,0 %); neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, augmentation ou diminution de l'hématocrite, allongement du temps de Quick et baisse du taux d'hémoglobine (0,1-1,0 %); hyperleucocytose, lymphocytose, monocytose, basophilie et abaissement du temps de Quick (< 0,1 %) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour de plus amples renseignements sur les variations dans le temps de Quick).

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

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

^b L'incidence est plus élevée chez les enfants de moins d'un an.

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Effets indésirables survenus après la commercialisation du médicament

Chez le petit nombre de nouveau-nés qui sont morts après avoir reçu la ceftriaxone sodique et des solutions contenant du calcium, l'autopsie a révélé la présence d'une substance cristalline dans les poumons et les reins. Dans certains de ces cas, on avait utilisé la même tubulure pour l'administration intraveineuse de la ceftriaxone sodique et de solutions contenant du calcium, et l'on a observé un précipité dans la tubulure. On a signalé le décès d'au moins un nouveau-né auquel la ceftriaxone sodique et des solutions contenant du calcium avaient été administrées à des moments différents et avec des tubulures distinctes; aucune substance cristalline n'a été observée lors de l'autopsie de ce nouveau-né. Aucun cas semblable n'a été signalé chez des patients autres que des 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 ceftriaxone sodique et d'autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Interaction avec les produits contenant du calcium

Il faut éviter d'utiliser des diluants contenant du calcium, notamment la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, pour la reconstitution de Ceftriaxone sodique pour injection BP ou pour diluer davantage la solution reconstituée en vue de son administration par voie intraveineuse, en raison du risque de formation d'un précipité. Il y a aussi risque de précipitation de la ceftriaxone avec les sels de calcium si l'on mélange Ceftriaxone sodique pour injection BP avec des solutions contenant du calcium dans la même tubulure d'administration intraveineuse. L'administration simultanée de Ceftriaxone sodique pour injection BP et de solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium telles que pour la nutrition parentérale dans un tube de raccord en Y, est à proscrire. Cependant, chez des patients autres que des nouveau-nés, on peut administrer Ceftriaxone sodique pour injection BP et des solutions contenant du calcium de façon séquentielle à condition que les tubulures de perfusion soient rincées à fond avec un liquide compatible entre les perfusions. Les résultats d'études *in vitro* menées avec le plasma d'adultes et le plasma de nouveau-nés tiré du sang du cordon ombilical ont démontré que le risque de précipitation de la ceftriaxone avec les sels de calcium est plus élevé chez les nouveau-nés (voir [CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Bien qu'aucune présence intravasculaire de précipités de ceftriaxone calcique n'ait été signalée chez des patients autres que des nouveau-nés traités par la ceftriaxone et des solutions intraveineuses contenant du calcium, la prudence est de mise lors d'un traitement par voie intraveineuse (voir [INCOMPATIBILITÉ](#)).

On a rapporté des anomalies dans les échographies de la vésicule biliaire chez des patients

traités par ceftriaxone sodique; certains de ces patients présentaient aussi des symptômes de trouble vésiculaire. Les anomalies, telles que révélées par l'échographie, consistaient en un écho sans ombre acoustique, suggérant une « boue biliaire », ou en un écho avec ombre acoustique, pouvant être interprété à tort comme des calculs. La nature chimique des substances détectées par échographie a été identifiée comme étant principalement un sel de ceftriaxone calcique. L'affection semble transitoire et réversible après l'arrêt du traitement par ceftriaxone sodique et l'établissement d'un traitement conservateur. L'emploi de Ceftriaxone sodique pour injection BP devrait donc être arrêté chez les patients qui développent des signes et des symptômes suggérant un trouble de la vésicule biliaire ou chez ceux qui présentent les anomalies échographiques mentionnées ci-dessus. On ne connaît pas les effets d'un trouble de la vésicule biliaire préexistant.

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

La ceftriaxone peut entraîner une lithiase rénale par la formation de précipités de ceftriaxonate de calcium. Avant d'utiliser le produit chez des sujets atteints d'hypercalciurie ou ayant des antécédents de lithiase rénale, il faut s'assurer que les avantages l'emportent sur les risques. On a signalé très peu de cas de néphrolithiase (précipitation rénale), pour la plupart chez des enfants âgés de plus de 3 ans qui ont été traités soit par des doses quotidiennes élevées (p. ex., ≥ 80 mg/kg/jour), soit par des doses dépassant 10 g, et qui présentaient d'autres facteurs de risque (c.-à-d. restrictions liquidiennes, alitement, etc.). Cette réaction peut être symptomatique, peut entraîner l'insuffisance rénale et semble être réversible à l'arrêt du traitement par ceftriaxone sodique.

En présence de douleurs à l'hypochondre ou à l'abdomen du côté droit, on recommande de procéder à une échographie afin de vérifier la présence de boue biliaire ou d'une lithiase rénale. Il faut interrompre le traitement par Ceftriaxone sodique pour injection BP jusqu'à la disparition des signes et symptômes.

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'emploi prolongé de ceftriaxone sodique peut entraîner une prolifération de microorganismes non sensibles et de microorganismes initialement sensibles au médicament. Au cours d'essais cliniques, l'émergence de micro-organismes résistants durant le traitement par la ceftriaxone sodique a été observée chez 6 % des 94 patients infectés par *P. aeruginosa*, 33 % des 3 patients infectés par des espèces de *Citrobacter* et 10 % des 10 patients infectés par des espèces d'*Enterobacter*. En cas de surinfection, interrompre l'administration et prendre les mesures qui s'imposent.

Ceftriaxone sodique pour injection BP doit être administré avec précaution chez les personnes

ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, particulièrement de colite.

9.5 Interactions médicament-aliments

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

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

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 interférer avec les déterminations de glucose dans l'urine effectuées à l'aide du test de réduction du cuivre (CLINITEST AMES), mais non avec celles effectuées à l'aide du test utilisant la glucose- oxydase (DIASTIX AMES ou TES-TAPE LILLY). De rares patients traités par ceftriaxone sodique sont de faux positifs selon le test de Coombs. Avec ceftriaxone sodique comme avec les autres antibiotiques, les résultats des tests pour la galactosémie peuvent être faussement positifs.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.2 Pharmacodynamie

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 et 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 la souris;
4. le système nerveux central chez la souris et le rat.

La ceftriaxone, à une posologie maximale de 300 mg/kg, n'a exercé aucun effet sur l'élimination urinaire chez le rat (durant une diurèse induite par une solution salée) et le chien, 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 le rat 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 par du pentétrazol (Leptazol), la ceftriaxone, administrée par voie sous-cutanée, à des posologies de 200 mg/kg, a réduit de façon statistiquement significative l'effet anticonvulsivant du diazépam à une posologie de 6 mg/kg i.p. mais non à des posologies de 0,75, 1,5 ou 3 mg/kg i.p.

La ceftriaxone n'a démontré aucune propriété immunomodulatrice chez la souris et aucune activité antigénique chez le rat et le cobaye.

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
Cl _p	- clairance systémique (plasmatique)
Cl _R	- clairance rénale
V _d (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)
F	- médicament non lié ou libre
Accumulation (indice d')	- 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
Accumulation calculée (indice d')	- calculé en fonction de la t _{1/2} (b) accumulation prévue
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 total. 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 [$ASC^T(0-\infty)$] augmente moins que Proportionnellement à la posologie, et l'augmentation du volume de distribution [$V_dT(b)$], de la clairance plasmatique systémique (Cl^T_P) et de la clairance rénale (Cl^T_R) 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^T_R), diminue avec le temps. Par contre, la clairance rénale basée sur la ceftriaxone libre (Cl^L_R) 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.

Suite à 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

Intervalles (heure)	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. Quarante-deux pour cent de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et environ 10 % de la radioactivité décelée dans les fèces était de la ceftriaxone sous forme inchangée. Des taux relativement élevés de ceftriaxone sous forme inchangée ont été retrouvés 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 [$t^{1/2}(b)$] demeurent constantes, indépendamment de la posologie. Cependant, l'aire sous la courbe (ASC^T) diminue de 12 et de 15 %, le volume de distribution augmente de 14 et de 20 % et la clairance systémique (Cl^T_P) augmente de 12 et de 15 % suite à l'administration de doses multiples respectives de 1 000 et de 2 000 mg à intervalles de 12 heures. 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.

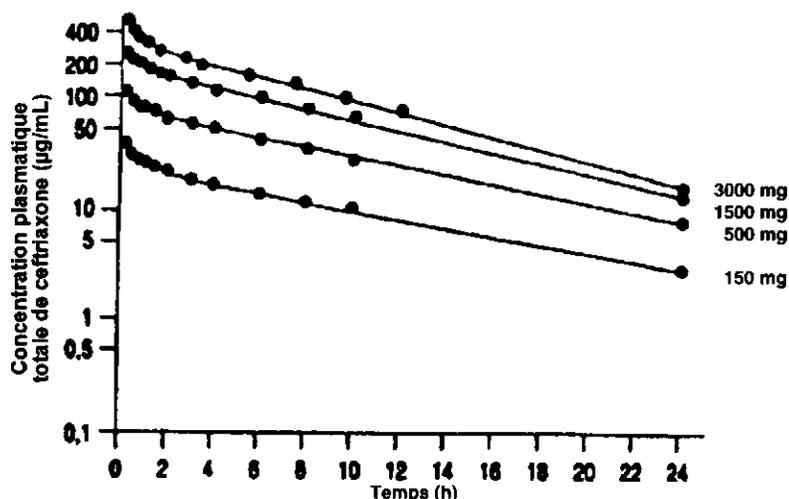
Administration intraveineuse

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 3 000 mg de ceftriaxone reconstituée à l'aide d'une solution salée, par injection bolus i.v. 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 suite à 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 en doses uniques

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

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

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

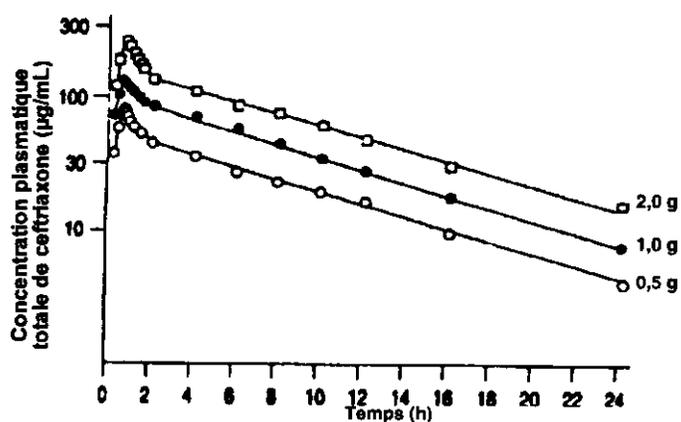
** 0-2 heures pour les doses de 150, 500 et 1 500 mg et 0-1 heure pour la dose de 3 000 mg.

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 salée chez 12 volontaires sains (10 de sexe masculin et 2 de sexe féminin, moyenne d'âge de 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 suite à 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 suite à la perfusion de doses uniques

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

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

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

Paramètres pharmacocinétiques	Dose (mg)		
	500	1 000	2 000
ASC ^T (0-4) (mcg.h/mL)	551 ± 91	1 006 ± 118	1 703 ± 203
Vd ^T (β) (L)	8,8 ± 1,22	9,2 ± 1,05	10,3 ± 1,01
t ^T _{1/2} (β) (heures)	6,5 ± 0,72	6,2 ± 0,76	5,9 ± 0,69
Cl ^T _P (mL/min)	15,5 ± 2,4	16,8 ± 2,1	19,8 ± 2,5
Cl ^T _R (mL/min) (0-2h)	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 1 000 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 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 suite à la perfusion de doses multiples

Dose (mg)		C _{max} (mcg/mL)	C _{min} (mcg/mL)	C _{moy} (mcg/mL)
500	1 ^{re} dose	79 ± 11,5	15 ± 4,5	—
	Dernière dose	101 ± 12,7	20 ± 5,5	41 ± 7
1,000	1 ^{re} dose	145 ± 11	30 ± 6	—
	Dernière dose	168 ± 25	35 ± 9,2	72 ± 13

2,000	1 ^{re} dose	255 ± 41	45 ± 11	—
	Dernière dose	280 ± 39	59 ± 21	118 ± 19

Les concentrations plasmatiques du médicament avaient atteint un équilibre dynamique 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 2000 mg. L'accumulation prévue était de 40 %.

Administration intramusculaire

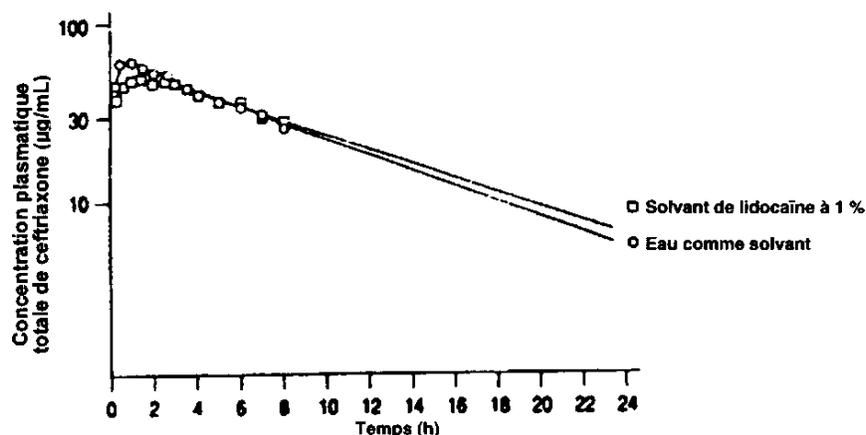
La biodisponibilité de la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire est d'environ 100 %.

Dose unique

On a administré par voie intramusculaire une dose unique de 500 mg de ceftriaxone, reconstituée soit dans de l'eau ou dans une solution à 1 % de lidocaïne, chez 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 sont illustrées à la Figure 3.

Figure 3

Variations de la concentration plasmatique moyenne de ceftriaxone totale en fonction du temps suite à 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 suite à l'injection i.m. d'une dose unique de 500 mg

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

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 suite à l'administration i.m. d'une dose unique de 500 mg

Paramètres pharmacocinétiques	Solvant	
	Eau	Solution à 1 % de lidocaïne
C _{max} (mcg/mL)	67,0 ± 9,7	55,8 ± 4,5
ASC ^T (0-∞) (mcg.h/mL)	709 ± 58	728 ± 63
t ^T _{1/2} (β) (h)	8,5 ± 0,7	8,4 ± 0,5
Cl ^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 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 i.m. de doses multiples

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

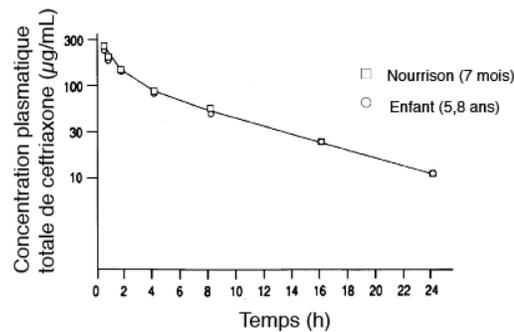
Les concentrations plasmatiques de ceftriaxone ont atteint leur maximum de 0,75 à 3 heures (moyenne de 1,7 heure) après l'administration du médicament. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été observées après la troisième dose aux deux posologies utilisées et les concentrations plasmatiques 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 ne sont 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 suite à 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. La ceftriaxone sodique a été administrée 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'âges

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

* n

Effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique

On a administré à 12 patients anéphriques (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 pour injection BP 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 pharmacocinétiques	150 mg (N = 4)	500 mg (N = 2)	1 500 mg (N = 4)
$t^T_{1/2}(\beta)$ (h)	12,4 ± 1,8	7,7, 10,3	11,8 ± 2,4
$t^L_{1/2}(\beta)$ (h)	12,1 ± 1,8	7,4, 10,0	9,1 ± 1,0
$Vd^T(\beta)$ (L)	9,9 ± 1,9	9,7, 12,6	13,0 ± 2,3
$Vd^L(\beta)$ (L)	115,8 ± 35,2	69,4, 136,9	86,6 ± 17,7
Cl^T_p (mL/min)	9,3 ± 2,1	14,5, 14,1	12,9 ± 1,8
Cl^F_p (mL/min)	109,7 ± 22,4	108,1, 158,8	119,7 ± 32,5

Deux de ces patients ont présenté une baisse de la clairance non rénale indiquant une perturbation de l'élimination biliaire, non 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)
$t^T_{1/2}(\beta)$ (h)	20,0, 34,8
$t^L_{1/2}(\beta)$ (h)	18,4, 32,0
$Vd^T(\beta)$ (L)	9,5, 13,3
$Vd^L(\beta)$ (L)	79,0, 78,1
Cl^T_p (mL/min)	5,5, 4,4
Cl^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, quelle que soit la gravité de la maladie. 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 cholestase intrahépatique (1)	Cirrhose décompensée avec ascite(2)
Paramètres pharmacocinétiques		
ASC ^T (0-∞) (mcg.h/mL)	1 160 ± 217	597 ± 49
Cl ^T _P (mL/min)	14,9 ± 3,2	28,1 ± 2,3
Vd ^T (β) (L)	10,9 ± 0,8	21,9 ± 3,7
t ^T _{1/2} (β) (h)	8,8 ± 2,1	9,0 ± 0,8
fu (%)	61,7 ± 16,9	74,8 ± 3,5

Concentration de ceftriaxone dans le liquide interstitiel et les liquides organiques

Liquide des bulles cutanées

La 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 en bonne santé)			Posologie (mg)	Voie	Plasma		Liquide de bulles cutanées			
N	Sexe	Âge (ans)			ASC ^T (mcg.h/mL)	t ^T _{1/2} (h)	C _{max} (mcg/mL)	C _{min} (mcg/mL)	ASC ^T (mcg.h/mL)	t ^T _{1/2} (h)
6	M	21-37	Dose unique 500	I.V.	610 ± 122	8.8 ± 1.7	32.7 ± 7.0	-	569 ± 134	10.4 ± 2.7
12	6M 6F	19-24	Multiple Dose 1 000 aux 12 h pendant 5 jours	I.V.						
			1 ^{re} dose		1,218 ± 301	6.3 ± 1.2	36.0 ± 10.6	13.6 ± 7.5	448 ± 159	8.3 ± 2.9
			Dernière dose		1,076 ± 169	6.7 ± 1.1	67.0 ± 22.0	39.8 ± 14.2	513 ± 213	15.0 ± 4.1
			2 000 aux 24 h pendant 5 jours							
			1 ^{re} dose		1,987 ± 280	6.5 ± 0.9	38.6 ± 10.1	14.5 ± 8.3	767 ± 460	11.5 ± 5.7
			Dernière dose		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 $4,5 \pm 3,5$ mcg/mL après l'administration de la dose de 50 mg/kg et de $6,0 \pm 3,9$ mcg/mL après l'administration de la dose de 75 mg/kg.

La ceftriaxone sodique a été administrée par injection intramusculaire unique à 108 patients atteints de méningite purulente. Les sujets ont été répartis 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 différents 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 de ceftriaxone dans le LCR étaient supérieures à 2 mcg/mL pendant les 24 heures suivant l'injection intramusculaire unique.

Tableau 16
Concentrations de ceftriaxone dans le LCR après une injection i.m. chez 108 Patients

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

Bile hépatique

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). On a administré ceftriaxone sodique à une posologie de 500 mg i.v. 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 i.v. 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 mcg/mL) avec du calcium à des concentrations de 2 à 12 mM (80 à 480 mcg/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 mcg/mL) ou plus dans le cas du plasma d'adultes, et en présence de concentrations de calcium de 4 mM (160 mcg/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 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

La poudre stérile Ceftriaxone sodique pour injection BP doit être entreposée à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C) et protégée de la lumière. On doit conserver Ceftriaxone sodique pour injection BP dans son emballage d'origine.

Solutions reconstituées - Recommandations relatives à la stabilité et à l'entreposage

1. Pour administration intramusculaire : Les solutions doivent être reconstituées immédiatement avant d'être utilisées. Si un entreposage s'impose, elles doivent être réfrigérées et utilisées dans un délai de 48 heures.
2. Pour injection intraveineuse bolus (sans dilution) : Les solutions reconstituées doivent être administrées dans un délai de 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante et dans un délai de 72 heures si elles sont réfrigérées (2-8 °C).
3. Pour perfusion intraveineuse : Les solutions diluées doivent être administrées dans un délai de 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante.

Les solutions qui sont diluées soit dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable, soit dans du dextrose à 5 % injectable doivent être administrées dans un délai de 72 heures si elles sont réfrigérées (2-8 °C).

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

4. Prolongation du temps de conservation des mélanges intraveineux :

Même si les mélanges intraveineux peuvent souvent être physiquement et chimiquement stables pendant de longues périodes, **POUR DES RAISONS D'ORDRE MICROBIOLOGIQUE, ON RECOMMANDE HABITUELLEMENT DE LES UTILISER DANS UN DÉLAI MAXIMAL DE 24 HEURES LORSQU'ILS SONT CONSERVÉS À LA TEMPÉRATURE AMBIANTE OU DE 72 HEURES LORSQU'ILS SONT RÉFRIGÉRÉS (2-8 °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.

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

Les solutions congelées peuvent être décongelées dans le réfrigérateur (2-8 °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 lorsqu'elles sont réfrigérées (2-8 °C).

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

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

Incompatibilités

Ne pas ajouter Ceftriaxone sodique pour injection BP aux solutions contenant du calcium, comme la solution de Hartmann et la solution de Ringer (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Il ne faut pas ajouter Ceftriaxone sodique pour injection BP aux produits sanguins, aux hydrolysats de protéines ni aux acides aminés.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination des seringues et autres objets pointus ou tranchants

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

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

Élimination de médicaments inutilisés ou expirés

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

PARTIE II : RESEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

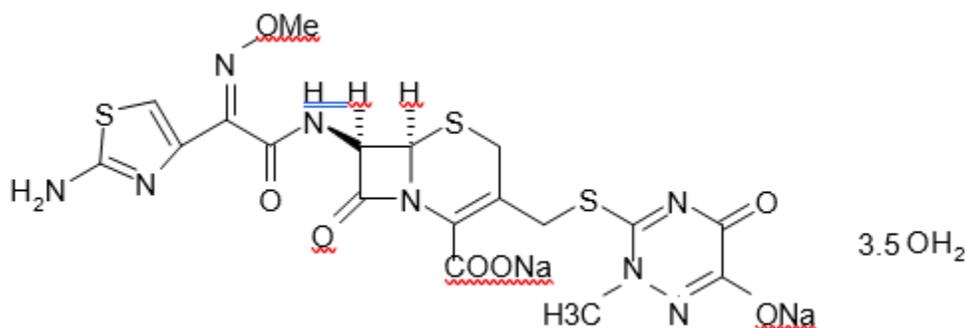
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : ceftriaxone sodique

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3.5H_2O$

Poids moléculaire : 662 g/mol

Description: La ceftriaxone sodique est une poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol, très soluble dans l'alcool.

Point de fusion : 220°C - 240°C

Pouvoir rotatoire spécifique : -155° à -170° dans une solution aqueuse 1,0 % (poids/volume)

Caractéristiques du produit

Composition : Les fioles de Ceftriaxone sodique pour injection BP contiennent de la ceftriaxone sodique (teneur exprimée en termes d'acide libre anhydre). 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 à Gram-positif et à Gram-négatif est présentée au Tableau 17.

Tableau 17

Pourcentage cumulatif de souches isolées inhibées aux concentrations ≤ indiquées de ceftriaxone (mg/L)*

Microorganismes (Nombre de souches)	0,0078	0,016	0,031	0,0625	0,125	0,25	0,50	1,0	2,0	4	8	16	32	64	128
Aérobies Gram-négatif															
Acinetobacter anitratum (28)											11	39	96	100	
Acinetobacter calcoaceticus (50)			2				6		12	24	32	66	96	100	
Acinetobacter lwoffii (10)										10		40			50
Citrobacter freundii (21)					5	33	62						67	71	95
Enterobacter aerogenes (17)				24	47	71	82				88	94		100	
Enterobacter cloacæ (40)					5	28	50	55	65	75		90		93	
Escherichia coli (47)			6	66	88	94	98	100							
Hæmophilus influenzae (16)	86	94		100											
Klebsiella oxytoca (21)							50	90							
Klebsiella species (49)				50	90										
Klebsiella pneumoniae (56)			5	41	86	100									
Neisseria gonorrhoea (10)**	90	100													
Neisseria meningitidis (22)**	59	68	77	100											
Proteus inconstans (5)		20	80			100									
Proteus mirabilis (40)	60	95	100												
Proteus morganii (40)	18	43	58	75	85		90	93	98		100				
Proteus rettgeri (12)	42	58	75		92		100								
Proteus vulgaris (29)	3			14	31	52	72	86	90			97		100	
Pseudomonas aeruginosa (64)										5	28	52	73	95	97
Pseudomonas cepacia (7)												14	43	71	100
Pseudomonas fluorescens (8)														25	75
Pseudomonas maltophilia (9)											11	22		67	78
Pseudomonas putida (9)												11	33	78	100
Salmonella species (18)				50											
Salmonella typhi (30)**		3	7	43	100										

Microorganismes (Nombre de souches)	0,0078	0,016	0,031	0,0625	0,125	0,25	0,50	1,0	2,0	4	8	16	32	64	128
Shigella (11)**		9		55	73			82	100						
Serratia marcescens (45)						4	20	38	47	58	62	64	78	96	98
Aérobies Gram-positif															
Staphylococcus aureus (34)										15	85	91			97
Staphylococcus epidermidis (22)								9	23	36	50	68	82	95	
Streptococcus agalacticæ (25)			48	96	100										
Streptococcus pneumoniae (88)	26	39	55	80	90	100									
Streptococcus pyogenes (15)		100													
Anaérobies Gram-négatif															
Bacteroides (espèces) (56)							2	4	5	13	29	55	71	84	91
Fusobacterium (espèces) (8)							13			25	38			50	63
Anaérobies Gram-positif															
Clostridium (espèces) (10)					10	20	50		60	70		80	100		
Peptococcus (espèces) (15)					33	47	53		66	73	100				
Peptostreptococcus (espèces) (8)				13			50	88	100						

*L'inoculum varait de 10³ à 10⁶ germes/mL.

**L'inoculum n'a pas été rapporté.

Les staphylocoques méthicillino-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 (Nombres de souches)	Rapport moyen CMB / CMI
<i>Citrobacter freundii</i> (6)	2,00
<i>Enterobacter cloacæ</i> (8)	2,75
<i>Escherichia coli</i> (8)	1,38
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (8)	1,13
<i>Proteus mirabilis</i> (8)	2,88
<i>Proteus 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

Microorganismes (Nombre de souches)	CMI (mg/L) au pH indiqué		
	pH 8	pH 7	pH 6
<i>S. aureus</i> (2)	3,13 – 6,25	3,13	0,78
<i>S. epidermidis</i> (1)	1,56	3,13	1,56
<i>S. pyogenes</i> (1)	0,025	≤ 0,012	< 0,012
<i>E. coli</i> (3)	≤ 0,012-0,10	0,025 – 0,10	≤ 0,012 – 0,20
<i>K. pneumoniae</i> (1)	0,05	0,05	0,05
<i>S. typhimurium</i> (2)	0,025-0,100	0,05 – 0,20	0,05 – 0,20
<i>S. marcescens</i> (1)	1,56	0,78	0,20
<i>E. cloacæ</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 : 10^6 germes/mL

Les CMI pour les souches testées de *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* et *S. marcescens* étaient situées à l'intérieur d'une dilution les unes par rapport aux autres lorsqu'on les a mesurées dans les milieux suivants : gélose nutritive, DST agar, milieu pour antibiotiques no 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 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	0,06-0,120	0,06-0,12	0,12-0,25	0,25
<i>K. pneumoniae</i> (2)	0,06	0,06	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, la résistance à la ceftriaxone a augmenté de 2 à > 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

Souches	MIC (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	R(C)	
IW434	0,1	3,13	32	R	R(C)
IV 57	0,2	25,0	128	R	R(C)
IV 84	0,78	100,0	128	R	R(C)
IU581	0,2	>100,0	≥1,024	R	R(R) ⁴

1 - S = sensible

2 - R = Résistante)

3 - (C) = Résistance à médiation chromosomique

5 - (R) = Résistance à médiation plasmidique

l'interaction avec d'autre' antibiotiques

L'association de la ceftriaxone avec un aminoside a entraîné un effet synergique (c.-à-d. une diminution des CMI des deux antibiotiques par un facteur de 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 antagonis'e 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 des 8 souches aux ratios ceftriaxone : amin oside de 1:1 ou 1:8), la tobramycine (1 des 8 souches au ratio 1:1 et 0 des 8 souches a' ratio 1:8) et l'amikacine (0 des 6 souches au ratio 1:1 et 2 des 6 souches au ratio 1:8). 'ucune synergie n'a été observée contre *S. faecalis* ni avec la gent'micine 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

Aminosides	Microorganisme	Sensibilité	Nbre de souches	Nombre ^d (%) de souches au ratio indiqué ceftriaxone : aminosides		
				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>	resisc	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	
<i>S. faecalis</i>		resis ^b	1	-	0	
<i>S. faecalis</i>		resisc	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	
	<i>Klebs. pneum.</i>	sens	2	-	0	
	<i>Ent. cloacæ</i>	sens	1	-	0	

Aminosides	Microorganisme	Sensibilité	N ^{bre} de souches	Nombre ^d (%) de souches au ratio indiqué ceftriaxone : aminosides	
				Ratio optimal Synergie	Ratio 8 :1 synergie
	<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 l'antibiotique était < 50 mg/L pour la ceftriaxone, < 6,3 mg/L pour la gentamicine, < 6,3 mg/L pour la tobramycine et < 12,5 mg/L pour l'amikacine.

a : le(s) microorganisme(s) a(ont) résisté à la ceftriaxone

b : le(s) microorganisme(s) a(ont) résisté à l'aminoside utilisé

c : le(s) microorganisme(s) a(ont) résisté à la ceftriaxone et à l'aminoside

d : 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	N ^{bre} de souches	Nombre* (%) de souches au ratio of 1:1	
		Synergie	Antagonisme
<i>P. aeruginosa</i>	12	0	11(92)
<i>Enterob. cloacæ</i>	7	0	4(57)
<i>P. morganii</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

* Étant donné qu'aucune interaction n'a été observée dans le cas de certaines souches, ce nombre de souches ne correspond pas nécessaire au nombre total de souches testées.

Épreuves 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, doivent 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 de ceftriaxone (contenant 30 mcg de ceftriaxone) pour effectuer les antibiogrammes. De la même façon, les disques de 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 imprégné de 30 mcg de ceftriaxone ainsi que les CMI déterminées à l'aide d'une méthode de dilution pour des souches de référence recommandées sont 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).

Tableau 27
Toxicité aiguë de la ceftriaxone

Voie	Espèces	Souche	Sexe	DL ₅₀ mg/kg (intervalle de confiance de 95 %)	Signes
	Souris	CFI	M,F	1 840 (1 750-1 930) 2 150 (1 940-2 420)	Salivation, dépression respiratoire, tremblements
		ICR-SLC	M,F	3 000 (2 778-3 240) 2 800 (2 617-2 996)	Tremblements transitoires, démarche titubante, respiration irrégulière, respiration accélérée, sédation, convulsions systémiques
i.v.	Rats	Sprague Dawley-CD	M,F	2 240 (2 040-2 500)	Ataxie, cyanose, dépression respiratoire, salivation, réaction de Straub, spasmes des muscles extenseurs
		Sprague Dawley	M,F	2 175 (2 033-2 327)	Raideur systémique, spasmes toniques, dyspnée, démarche titubante, respiration irrégulière, sédation, démarche ataxique, hypertrophie du cæcum chez la plupart des animaux
	Rats* (nouveaux-nés)	CD	M,F	1 900 (1 600-3 100)	Perte du 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
s.c.	Souris	IRC-SLC	M,F	> 5 000	Aucun signe rapporté
	Rats	Sprague Dawley	M,F	> 5 000	Sédation, anorexie, ataxie, analgésie, respiration irrégulière, convulsions, hypertrophie du cæcum
	Souris	IRC-SLC	M,F	> 10 000	Aucun signe rapporté
p.o.	Rats	Sprague Dawley	M,F	> 10 000	Hypertrophie du cæcum
i.p.	Rats** (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 i.v. Une démarche titubante réversible, une certaine lassitude et des étourdissements ont été observés suite à 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 chez un chien) et de la phosphatase alcaline dans certains cas. 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 administrées par voie intraveineuse à quatre beagles (deux/sexe) à intervalles de un à deux jours. Les signes et symptômes suivants, reliés à la posologie, 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 lèchement 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. Suite à 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

Rat

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 des étourdissements 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 par 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 par 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 convulsions immédiatement après l'injection et sont morts. L'autopsie a révélé une hypertrophie marquée du cœcum 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 i.v. 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 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 et 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; 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 cœcum chez la plupart des rats traités mais le volume du cœcum 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.

Chien

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. 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, en début de traitement. La température rectale était légèrement élevée chez les chiens traités par la posologie de 400 mg/kg/jour à la fin de l'étude. Après quatre semaines de traitement, 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 par 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 à la dégénérescence albumineuse 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 posologie 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 posologie 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 de 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 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 mcmol/mg) et du calcium (0,25-0,47 mcmol/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 i.v. 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 et 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 par 240 mg/kg/jour. Presque tous ces précipités avaient 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.

Babouin

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 i.v. 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 par la posologie de 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 relié à la dose et aucun précipité dans la vésicule biliaire.

Des groupes de babouins (trois/sexe/dose) ont reçu de la ceftriaxone par voie i.v. 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 par 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 douce odeur corporelle. 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 5 (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 granuleux brun verdâtre dans l'épithélium tubulaire en voie de régénération). 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 par 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 i.v. 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 cœcum 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 corps jaunes et d'implantations, du taux de résorption et 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 indésirables n'a été noté au cours de la période de lactation ni sur le nombre d'implantations et de ratons vivants à la naissance. Les indices de gestation, de viabilité et de lactation n'ont pas été modifiés et le poids des ratons à la naissance et pendant toute la période de lactation 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 7^e au 16^e jour de la gestation. Environ 20 souris par groupe ont été sacrifiées au 19^e 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 litière) 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).

Rat

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 7^e au 17^e 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 reliée à la dose 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.

Lapin

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 7^e au 19^e 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 révélé aucun signe d'effet tératogène du médicament.

Singe

Une posologie quotidienne de 100 mg/kg de ceftriaxone a été administrée par voie intraveineuse à 10 singes cynomolgus (groupe A) du 21^e au 31^e jour de la gestation et à 9 macaques (groupe B) du 32^e au 45^e jour de la gestation. Un groupe témoin composé de 9 guenons a reçu l'excipient du 21^e au 45^e 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 inférieur 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 17^e jour de la gestation jusqu'à la fin de la période de lactation. Toutes les femelles ont pu mettre bas de façon naturelle.

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 cœcum chez toutes les rates traitées. Le nombre moyen d'implantations ainsi que le nombre de fœtus vivants et de fœtus morts à la naissance étaient similaires 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 et la capacité de reproduction des rats de la première génération.

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 et 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 :

Administration 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 spinal. 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 posologie de 100

mg/kg a entraîné une hausse du taux plasmatique de SGOT de 300 % chez un chien et de 47 % chez un autre chien. De légères douleurs se sont manifestées durant l'injection chez les deux animaux.

Administration intraveineuse

Une solution aqueuse contenant 100 mg/mL de ceftriaxone a été diluée 1 fois, 3 fois ou 7 fois dans une solution physiologique salée 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 i.v. 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 i.v. une solution de 40 mg/mL de ceftriaxone diluée dans une solution de dextrose à 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 substituée 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 granulocytes et œdème. Aucune anomalie n'a été observée chez les chiens témoins ayant reçu la solution physiologique salée.

Néphrotoxicité

Des groupes de lapins mâles (trois/dose) ont reçu une injection unique de 100, 200 ou 400 mg/kg de ceftriaxone par voie sous-cutanée. 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 céphaloridine et la céfoxitine, 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

1. Rocephin®, Poudre pour solution, 250mg et 1g, numéro de contrôle 134328, monographie de produit, Hoffmann-La Roche Ltée. Le 9 février 2010.

2. CEFTRIAXONE SODIQUE POUR INJECTION, poudre pour solution, 1g et 10g, numéro de contrôle 246728, monographie de produit, Teva Canada Limitée. Le 26 mai 2021.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr cefTRIAxone sodique pour injection BP Ceftriaxone sodique pour injection

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 Coeur

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 la 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 la Ceftriaxone sodique pour injection BP?

Ingrédient médicamenteux : ceftriaxone sodique Ingrédients non médicamenteux : aucun

La Ceftriaxone sodique pour injection BP est offerte sous la forme pharmaceutique suivante :

- Poudre pour solution. Fioles de 250 mg, 500 mg, 1 g, 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 CEFTRIAZONE 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 la 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 :
 - injection intraveineuse lente;
 - perfusion intraveineuse (à travers un petit tube introduit dans une veine);
 - injection dans un gros muscle (muscle du bras par exemple).
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, 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.

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.

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.

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 : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
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, manqué 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		√	
RARE			
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : Courbatures, saignement des gencives, fatigue, fièvre, symptômes pseudogrippaux, infections, douleur à la bouche et aux gencives, ulcères buccaux, éruption cutanée			√
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 (peuvent 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); • Enflure ou rougeur des yeux ou du visage; • Symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, enflure des glandes, toux; • Essoufflement, douleurs thoraciques 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.			√

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de la Ceftriaxone sodique pour injection BP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.sterimaxinc.com), en composant le 1-800-881-3550.

Le présent dépliant a été rédigé par :
SteriMax Inc.
Oakville, ON
L6H 6R4

Dernière révision : Le 06 juillet 2022