

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

**Pr CEFTRIAXONE POUR INJECTION**

Poudre stérile pour solution, 500 mg, 1 g, 2 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique) par fiole  
Grand format pour pharmacie de 10 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique) par flacon  
100 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique) dans le grand format pour pharmacie SmartPak<sup>MD</sup>

Voie intraveineuse ou intramusculaire

USP

Antibiotique

Fresenius Kabi Canada Ltée  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Date d'approbation initiale :  
16 décembre 2006

Date de révision :  
15 mai 2023

N° de contrôle : 272154

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions indésirables cutanées graves	2022-01
--	---------

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	5
1.2 Gériatrie.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.3 Reconstitution .....	7
4.4 Administration.....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>11</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>12</b>
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	14
7.1.3 Enfants et adolescents.....	14
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	14
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	15
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	16
9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	18
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	18
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique .....	19
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>33</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>35</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>38</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>38</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>38</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>49</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>57</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>58</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

La Ceftriaxone pour injection est indiquée pour le traitement des infections indiquées ci-dessous, lorsque celles-ci sont causées par des souches sensibles des germes énumérés :

- Infections des voies respiratoires inférieures causées par E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae et espèces, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae et espèces (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 espèces, 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 Strep. pneumoniae. La ceftriaxone sodique ne devrait pas être utilisée pour le traitement de la méningite due à L. monocytogenes.
- Gonorrhée (cervicale/urétrale, pharyngée et rectale) non compliquée causée par N. gonorrhoeae (souches productrices de pénicillinases et souches non productrices de pénicillinases).

Tests de sensibilité : Les échantillons devant faire l'objet de cultures bactériologiques doivent être prélevés avant le début du traitement afin d'identifier les micro-organismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ceftriaxone. Le traitement peut être instauré avant que les résultats des tests de sensibilité soient obtenus. Il se peut toutefois que la thérapie doive être modifiée après que ces résultats sont connus.

Prophylaxie : L'administration préopératoire d'une dose unique de 1 g de ceftriaxone sodique peut réduire l'incidence d'infections postopératoires chez les patients 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, prélever des échantillons aux fins de culture et d'identification des micro-organismes en cause, de manière à ce que le traitement approprié puisse être administré.

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

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

### 1.2 Gériatrie

**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 pour injection est contre-indiquée chez :

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

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

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

### Adultes

Type d'infection	Voie d'administration	Dose	Fréquence	Dose quotidienne totale
Infections modérées ou graves	intraveineuse ou intramusculaire	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 dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 4 g.				
Gonorrhée non compliquée	intramusculaire	250 mg	Dose unique	–

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

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

Sauf dans le cas de la gonorrhée qui ne requiert qu'une dose unique, l'administration de la Ceftriaxone pour injection doit se poursuivre pendant un minimum de 48 à 72 heures après la défervescence ou après l'observation de signes d'éradication bactérienne, ce qui prend habituellement 4 à 14 jours. Dans le cas d'infections osseuses ou articulaires, la durée moyenne du traitement lors des essais cliniques a été de 6 semaines, allant de 1 à 13 semaines selon la gravité de l'infection.

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

**Prophylaxie (hystérectomie abdominale ou vaginale, pontage 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 30 minutes à 2 heures avant l'intervention chirurgicale.

**Insuffisance rénale et/ou hépatique :** Si la fonction hépatique n'est pas réduite, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale bénigne ou modérée. On recommande toutefois de

surveiller régulièrement les concentrations sériques de ceftriaxone dans les cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min). La posologie quotidienne doit être limitée à 2 g ou moins. Il n'est pas nécessaire de réduire la posologie des patients atteints de dysfonction hépatique si leur fonction rénale n'est pas réduite, mais en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, tous les deux cliniquement importants, il faut surveiller de près les concentrations sériques de ceftriaxone, à intervalles réguliers. Au moindre signe d'accumulation, réduire la posologie en conséquence.

### 4.3 Reconstitution

#### FIOLES

##### Administration intramusculaire

Dissoudre la poudre de Ceftriaxone pour injection avec le diluant approprié :

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

Reconstituer de la façon suivante :

**Tableau de reconstitution (voie intramusculaire) - Volume ordinaire\***

Contenu de la fiole	Volume à ajouter à la fiole (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration nominale moyenne (g/mL)
0,5 g	1,7	2	0,25
1 g	3,3	4	0,25
2 g	6,6	8	0,25

\*Bien agiter jusqu'à dissolution complète.

**Tableau de reconstitution (voie intramusculaire) - Volume réduit\***

Contenu de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration nominale approximative (g/mL)
0,5 g	1,1	1,4	0,35
1 g	2,2	2,8	0,35
2 g	4,4	5,6	0,35

\*Bien agiter jusqu'à dissolution complète.

**Remarque :** Ne jamais administrer par voie intraveineuse les solutions préparées pour la voie intramusculaire ou les solutions contenant de la lidocaïne ou de l'eau bactériostatique pour injection.

##### Administration intraveineuse

Reconstituer uniquement avec de l'eau stérile pour injection.

Reconstituer de la façon suivante :

**Tableau de reconstitution (voie intraveineuse)\*\***

Contenu de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration nominale approximative (g/mL)
0,5 g	4,8	5	0,1
1 g	9,6	10,1	0,1
2 g	19,2	20,5	0,1

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

*Solutions pour perfusion intraveineuse*

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

*Reconstitution du contenu du flacon grand format pour pharmacie -- Préparation des solutions pour perfusion intraveineuse*

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

L'EMPLOI DES FLACONS GRAND FORMAT POUR PHARMACIES EST RÉSERVÉ AUX HÔPITAUX AYANT UN PROGRAMME RECONNU D'ADMIXTION DE PRODUITS POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE.

**Tableau de reconstitution du contenu du flacon grand format pour pharmacie**

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

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

#### **4.4 Administration**

**Intramusculaire :** La solution reconstituée de Ceftriaxone pour injection 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 habituellement légère et moins fréquente lorsque la Ceftriaxone pour injection est administrée dans une solution stérile de lidocaïne à 1 %.

**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 pour injection reconstituée, puis reprendre la solution primaire, ceci afin d'éviter le mélange du produit avec la solution primaire et les risques d'incompatibilité.

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

**REMARQUE :** En raison du risque d'incompatibilité chimique, la solution de Ceftriaxone pour injection ne doit pas être mélangée avec des aminosides ni être administrée au même endroit. Des rapports d'incompatibilité physique entre la ceftriaxone et la vancomycine, l'amsacrine ou le fluconazole ont été documentés.

On ne doit pas utiliser de diluants contenant du calcium, notamment la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, pour la reconstitution de la Ceftriaxone pour injection en fioles, en flacons ou en sacs SmartPak<sup>MD</sup>, ou pour diluer davantage le contenu d'une fiole, d'un flacon ou d'un sac déjà reconstitué lorsque ces produits seront administrés par voie intraveineuse, car un précipité pourrait se former. Il y a aussi risque de formation de précipités de la ceftriaxone avec les sels de calcium si l'on mélange la Ceftriaxone pour injection avec des solutions contenant du calcium dans la même tubulure d'administration intraveineuse. L'administration simultanée de la Ceftriaxone pour injection et de solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium tel que pour la nutrition parentérale dans une tubulure en Y, est à proscrire. Cependant, chez des patients autres que des nouveau-nés, on peut administrer la Ceftriaxone pour injection et des solutions contenant du calcium de façon séquentielle à condition que les tubulures de perfusion soient bien rincées avec un liquide compatible entre les perfusions de liquides compatibles (voir [CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **DIRECTIVES D'UTILISATION DU CONDITIONNEMENT GRAND FORMAT SMARTPAK<sup>MD</sup> POUR PHARMACIE**

Ne pas administrer directement. L'utilisation du grand format pour pharmacie est réservée au service d'admixtion des pharmacies d'établissements hospitaliers munies d'une aire de travail appropriée telle qu'une hotte à flux laminaire. Selon une technique aseptique, le dispositif de fermeture du contenant ne doit être perforé qu'une seule fois au moyen d'un dispositif de distribution ou de transfert stérile convenable permettant de distribuer des quantités mesurées du contenu. L'emploi d'une aiguille et d'une seringue n'est pas recommandé en raison d'un risque de fuite. Le prélèvement du contenu du grand format doit être réalisé sans délai. Toutefois, si cela n'est pas possible, un délai maximum de **8 HEURES** suivant la ponction initiale du dispositif de fermeture de l'orifice de prélèvement est permis afin de terminer les opérations de transfert du liquide. Ce délai devrait commencer à partir du moment où l'on incorpore le diluant ou le diluant au grand format pour pharmacie.

**Instructions concernant la reconstitution :** NE PAS UTILISER LE SAC INTERNE EN PRÉSENCE DE PARTICULES OU DE CORPS ÉTRANGERS, SI LA COLORATION DE LA POUDRE SÈCHE EST JAUNE FONCÉ OU BRUNE, SI LES SCEAUX NE SONT PAS INTACTS OU SI L'EMBALLAGE PRÉSENTE TOUT AUTRE DOMMAGE. DANS PAREILS CAS, JETER LE SAC IMMÉDIATEMENT. Retirer le capuchon translucide non fileté de l'orifice prévu pour la reconstitution (le plus petit) et le jeter. Suivre les « Directives d'utilisation du grand format pour pharmacie » et effectuer la reconstitution de la poudre par l'orifice (le plus petit) prévu à cet effet fin au moyen d'eau stérile pour injection. Mélanger délicatement en soulevant le sac puis effectuer un mouvement de bascule d'un bord à l'autre pour en agiter le contenu jusqu'à dissolution complète, soit pendant environ 15 minutes, puis suspendre le sac par les œillets prévus à cette fin.

Si une pompe est utilisée, la procédure générale suivante est recommandée :

1. Fixer une pointe stérile à l'extrémité de sortie (dépourvue de pointe) d'un nouveau tube de transfert stérile et introduire un perforateur dans l'orifice prévu à cet effet du sac d'eau stérile pour injection à utiliser pour la reconstitution du grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie.
2. Relier l'extrémité d'entrée (pointe en place) du tube à l'orifice de transfert du grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie.
3. Inverser la pompe pour transférer l'eau stérile pour injection dans le grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie.
4. Une fois le transfert d'eau stérile pour injection terminé, retirer la pointe du sac d'eau stérile pour injection et ôter la pointe fixée à cette extrémité du tube.
5. Remplacer la pointe par une aiguille de transfert et insérer cette aiguille dans l'orifice de reconstitution du grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie.
6. Au moyen de la pompe, faire circuler le médicament reconstitué dans le tube et le grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie pour bien mélanger (environ 15 minutes pour le contenant de 100 grammes).
7. Une fois la solution homogène, retirer l'aiguille de transfert de l'orifice de reconstitution du grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie et la remplacer par l'adaptateur de remplissage de seringue.
8. Suspendre le sac par les œillets prévus à cet effet. La solution reconstituée peut alors, au moyen de la pompe, être transférée à partir du grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie, par le tube de transfert relié à l'orifice de transfert, dans des seringues à l'aide de l'adaptateur de remplissage de seringue.

Il est important de noter que la pointe introduite dans le conditionnement grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie à l'étape 1 n'est JAMAIS retirée durant cette procédure et que l'orifice de reconstitution est auto-obturant.

Suivant la dissolution, il convient de laisser reposer les solutions pour permettre au moussage de se dissiper de sorte qu'une inspection visuelle puisse établir que la solubilisation est terminée. ATTENTION : POUR ÉVITER LES FUITES POSSIBLES CAUSÉES PAR LE POIDS IMPORTANT DE L'EAU AJOUTÉE, NE PAS AGITER VIGOREUSEMENT LE SAC OU TIRER FORTEMENT SUR CELLE-CI.

SUIVANT LA PONCTION INITIALE, UTILISER SANS DÉLAI LA TOTALITÉ DU CONTENU DU GRAND FORMAT POUR PHARMACIE; TOUTE PORTION INUTILISÉE DOIT ÊTRE JETÉE DANS LES 8 HEURES.

Tout médicament parentéral doit, avant son administration, être examiné visuellement afin d'en vérifier la limpidité et pour déceler la présence de toute particule, d'une coloration anormale et de signe de fuite, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser le mélange (solution) s'il est trouble ou s'il présente des particules, une coloration anormale ou un signe de fuite.

#### Tableau de dilution – grand format SmartPak<sup>MD</sup> pour pharmacie

Contenu du sac SmartPak <sup>MD</sup>	Quantité d'eau stérile pour injection *	Concentration nominale
100 g	950 mL	100 mg/mL (1 g/10 mL)

\* On ne doit pas utiliser de diluants contenant du calcium, notamment la solution de Ringer ou la solution de Hartmann, pour la reconstitution de la ceftriaxone, en raison du risque de formation d'un précipité. Le seul diluant recommandé est de l'eau stérile pour injection.

**Distribution de la ceftriaxone reconstituée/Directives de remplissage de seringues vides :** Retirer le bouchon de l'orifice de transfert (le plus gros) et le jeter. Par le biais de cet orifice, remplir les seringues vides au moyen d'un nouveau dispositif de transfert. Selon une technique aseptique, remplir les seringues en suivant la pratique habituelle de l'établissement. De telles pratiques peuvent aller de l'utilisation d'un robinet à trois voies à l'utilisation d'une pompe péristaltique calibrée. Pour la reconstitution à 100 mg/mL : compter 5 mL pour 500 mg ou 10 mL pour 1 g.

SUIVANT LA PONCTION INITIALE, UTILISER SANS DÉLAI LA TOTALITÉ DU CONTENU DU GRAND FORMAT POUR PHARMACIE; TOUTE PORTION INUTILISÉE DOIT ÊTRE JETÉE DANS LES 8 HEURES.

Tout médicament parentéral doit, avant son administration, être examiné visuellement afin d'en vérifier la limpidité et pour déceler la présence de toute particule, d'une coloration anormale et de signe de fuite, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser le mélange (solution) s'il est trouble ou s'il présente des particules, une coloration anormale ou un signe de fuite.

## 5 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse, intramusculaire	Poudre stérile pour solution / 500 mg, 1 g, 2 g, 10 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique) par fiole	Rien
	Poudre stérile pour solution / 100 g de ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique) par sac (SmartPak <sup>MD</sup> )	Rien

- Fioles de 10 mL ou 15 mL contenant de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalant à 0,5 g de ceftriaxone. Conditionnement en boîtes de 25 fioles ou de 10 fioles.

- Fioles de 10 mL ou 15 mL contenant de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalant à 1 g de ceftriaxone. Conditionnement en boîtes de 25 fioles ou de 10 fioles.
- Fioles de 20 mL contenant de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalant à 2 g de ceftriaxone. Conditionnement en boîtes de 10 fioles.
- Les flacons grand format pour pharmacie de 100 mL contiennent de la ceftriaxone sodique équivalant à 10 grammes de ceftriaxone présentée en conditionnement individuel.

Les flacons grand format pour pharmacie sont réservés aux hôpitaux ayant un programme reconnu en préparation de solutions intraveineuses.

- Le « grand format pour pharmacie » SmartPak<sup>MD</sup> de 100 grammes contient de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalant à 100 grammes de ceftriaxone.

Le sac SmartPak<sup>MD</sup> ne pas fait de latex de caoutchouc naturel.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Réactions indésirables 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 et administrer un traitement et des mesures appropriés.**

### Infection à *Clostridium difficile*

L'infection à *Clostridium difficile* (*C. difficile*) a été signalée avec l'emploi de nombreux agents antibactériens, y compris la ceftriaxone 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 hydroélectrolytique, 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 la Ceftriaxone pour injection (ceftriaxone sodique) nécessite un interrogatoire préalable minutieux concernant les antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftriaxone et autres céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres allergènes. La Ceftriaxone pour injection doit être administrée avec précaution chez tout patient ayant manifesté une forme quelconque d'allergie, particulièrement aux médicaments. Comme pour les autres céphalosporines, des réactions anaphylactiques à l'issue mortelle ont été signalées, même si l'allergie du patient ou son exposition préalable au médicament étaient inconnues. La Ceftriaxone pour injection doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité de type I aux pénicillines. L'hypersensibilité croisée entre les antibiotiques de la classe des 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 la Ceftriaxone pour injection et l'instauration d'un traitement approprié (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Hématologie Anémie hémolytique

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

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, y compris la ceftriaxone. Des cas graves d'anémie hémolytique, même mortels, ont été signalés chez des adultes et des enfants. Si un patient développe une anémie en tout temps pendant l'administration de ceftriaxone sodique 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 la ceftriaxone souvent ou pendant longtemps bénéficieraient d'une surveillance périodique des signes et des symptômes d'anémie hémolytique, notamment par une mesure des paramètres hématologiques ou des anticorps induits par le médicament, dans les cas appropriés (voir [EFFETS 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'administration monothérapeutique de la ceftriaxone sodique soit néphrotoxique.

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

## Sensibilité/Résistance

### Émergence de bactéries résistantes

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'innocuité de la ceftriaxone sodique dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'a pas été établie. La Ceftriaxone pour injection (ceftriaxone sodique) ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou la mère. La ceftriaxone a été décelée dans le sang du cordon ombilical, le liquide amniotique et le placenta. Une heure après l'administration intraveineuse 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  $106 \pm 40$  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 Femmes qui allaitent**

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

### **7.1.3 Enfants et adolescents**

L'innocuité de la ceftriaxone sodique chez le nouveau-né (de la naissance à 28 jours) n'a pas été établie (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Des études in vitro montrent cependant que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique. La Ceftriaxone pour injection ne doit donc pas être utilisée chez les nouveau-nés (en particulier chez les prématurés), car cela risque de les exposer à l'encéphalopathie bilirubinémique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **7.1.4 Personnes âgées**

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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 informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

#### ***Effets indésirables cliniques***

**Dermatologiques** : éruptions cutanées (1,3 %); exanthème, eczéma allergique et prurit (0,1 à 1 %); urticaire (rapports de postcommercialisation). 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 à 1 %); anémie hémolytique auto-immune et maladie sérique (< 0,1 %); anémie hémolytique immunoallergique (rapports de postcommercialisation – voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour de plus amples renseignements sur l'anémie hémolytique); granulopénie (rapports de postcommercialisation). On a aussi rapporté des cas isolés d'agranulocytose (< 500/mm<sup>3</sup>), 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 à 1 %); oligurie et néphrolithiase (rapports de postcommercialisation).

**Digestifs** : diarrhée (3,3 %); nausée, vomissements, dysgueusie et douleurs gastriques (0,1 à 1 %); douleurs abdominales, colite, flatulence, dyspepsie, colite pseudomembraneuse et stomatite (< 0,1 %); glossite (rapports de postcommercialisation).

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

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

**Réactions locales au point d'injection** : douleur (9,4 %)<sup>a</sup>, induration et sensibilité (1 à 2 %); réactions phlébitiques (0,1 à 1 %); thrombophlébite (< 0,1 %).

<sup>a</sup> 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 aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

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

Fonction hépatique : hausse des taux d'AST (SGOT) (4 %) <sup>b</sup> et d'ALT (SGPT) (4,8 %) <sup>b</sup>, augmentation de la phosphatase alcaline (1 %); hausse de la bilirubine (0,1 à 1 %).

Fonction rénale : augmentation de l'azote uréique sanguin (1,1 %) <sup>c</sup>; hausse de la créatinine, hématurie, protéinurie et présence de cylindres dans l'urine (0,1-1 %); glycosurie (< 0,1 %).

<sup>b</sup> L'incidence est plus élevée chez les enfants de moins d'un an.

<sup>c</sup> 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

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

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

#### **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 la Ceftriaxone pour injection ou pour diluer davantage la solution reconstituée en vue de son administration par voie intraveineuse, en raison du risque de formation d'un précipité. La Ceftriaxone pour injection ne doit pas être administrée simultanément avec des solutions



intraveineuses contenant du calcium, y compris les liquides de perfusion continue contenant du calcium tels que les solutions de nutrition parentérale administrées dans une tubulure en Y, parce que des précipités de ceftriaxone-calcium peuvent se former. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, la Ceftriaxone pour injection et les solutions contenant du calcium peuvent être administrées l'une après l'autre si les tubulures de perfusion sont bien rincées entre les perfusions de liquides compatibles. Deux études *in vitro*, l'une réalisée avec du plasma d'adulte et l'autre avec du plasma de nouveau-né provenant de sang de cordon, ont révélé un risque accru de formation de précipités de ceftriaxone-calcium dans le plasma des nouveau-nés (voir [CONTRE-INDICATIONS](#), [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Bien qu'aucune formation 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 administrées par voie intraveineuse, la prudence s'impose au cours du traitement intraveineux de ces patients (voir [Incompatibilité](#)).

Des anomalies dans les échographies de la vésicule biliaire ont été signalées chez des patients ayant été traités par de la ceftriaxone sodique. En outre, certains de ces patients présentaient également des symptômes de trouble vésiculaire. Sur les images, ces anomalies consistaient en un écho sans ombre acoustique, évoquant une « boue biliaire », ou encore en un écho avec ombre acoustique, pouvant être interprété à tort comme étant des calculs. Du point de vue chimique, les substances décelées par échographie ont été identifiées comme étant principalement un sel calcique de la ceftriaxone. Cette affection semble transitoire et réversible à l'arrêt du traitement par la ceftriaxone sodique, après administration d'un traitement conservateur. Par conséquent, l'administration de la Ceftriaxone pour injection doit être interrompue chez les patients qui présentent des signes et symptômes évoquant un trouble de la vésicule biliaire, ou chez ceux qui présentent les anomalies échographiques mentionnées ci-dessus. On ignore les effets d'un trouble de la vésicule biliaire préexistant.

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

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

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

En cas de douleurs abdominales ou de douleurs siégeant au niveau de l'hypochondre droit, on recommande d'effectuer une échographie afin de vérifier la présence possible de boue biliaire ou de lithiase rénale. L'administration de la Ceftriaxone pour injection doit être interrompue, le temps que les signes et symptômes disparaissent.

De rares cas d'hypoprothrombinémie et de variations du temps de Quick ont été observés chez des patients ayant reçu de la ceftriaxone sodique (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour les patients chez qui la

synthèse de la vitamine K est entravée ou chez qui les réserves en vitamine K sont faibles (p. ex. dans les cas d'affection hépatique chronique ou de malnutrition), il peut être nécessaire de surveiller les paramètres hématologiques et de coagulation durant le traitement par la Ceftriaxone pour injection.

L'administration de vitamine K (10 mg par semaine) peut se révéler nécessaire s'il y a allongement du temps de Quick avant ou pendant le traitement.

L'emploi prolongé de la ceftriaxone sodique peut entraîner une prolifération des micro-organismes non sensibles et des micro-organismes initialement sensibles au médicament. Ainsi, au cours des essais cliniques, une émergence de micro-organismes résistants durant le traitement a été observée chez 6 % des 94 patients infectés par *P. aeruginosa*, chez 33 % des 3 patients infectés par *Citrobacter* et chez 10 % des 10 patients infectés par *Enterobacter*. En cas de surinfection, des mesures appropriées devraient être prises.

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

La ceftriaxone peut perturber les résultats des épreuves de glycosurie basées sur la réduction du cuivre (<sup>1</sup>Clinitest<sup>MD</sup>), mais non ceux des épreuves à la glucose-oxydase (<sup>2</sup>Diastix<sup>MD</sup> ou <sup>3</sup>Tes-Tape<sup>MD</sup>). Le test de Coombs donne parfois des résultats faussement positifs chez les sujets recevant de la ceftriaxone sodique, mais rarement. Du reste, tout comme les autres antibiotiques, la ceftriaxone sodique peut donner lieu à de faux résultats positifs lors de tests évaluant la galactosémie.

<sup>1</sup>Clinitest – Marque déposée de Bayer Aktiengesellschaft.

<sup>2</sup>Diastix – Marque déposée de Bayer Inc.

<sup>3</sup>Tes-Tape – Marque déposée d'Eli Lilly Canada, Inc.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Pharmacologie animale :

L'administration de ceftriaxone à la dose maximale de 1000 mg/kg n'a eu aucun effet notable sur :

- 1) le cœur, la circulation et le système nerveux autonome de chiens anesthésiés et de chiens non anesthésiés, de même que sur ceux de chats anesthésiés et de rats conscients spontanément hypertendus;

- 2) la respiration, chez des chiens non anesthésiés, chez 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.

Sauf dans une étude où on a observé une rétention sodée chez une souche de rats (rapport Na/K de 1,1 à 1,4), la ceftriaxone n'a exercé aucun effet sur l'élimination urinaire chez le rat (durant une diurèse induite par une solution salée) et le chien à la posologie maximale de 300 mg/kg.

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

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

Chez des groupes de chiens, l'administration intraveineuse de ceftriaxone en doses de 150 à 400 mg/kg/j a entraîné la formation de concrétions pierreuses et parfois grumeleuses dans la vésicule biliaire. Ces concrétions étaient composées en grande partie d'un sel calcique de la ceftriaxone.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les abréviations standard utilisées dans cette section sont indiquées ci-dessous :

C	- concentration plasmatique (max – maximum, min – minimum, moy – moyenne à l'équilibre)
ASC	- aire sous la courbe plasmatique concentration en fonction du temps
Clp	- clairance plasmatique (systémique)
CIR	- clairance rénale
Vd( $\beta$ )	- volume de distribution
t <sub>1/2</sub> ( $\beta$ )	- demi-vie d'élimination
Fu	- fraction de la dose excrétée dans l'urine
T	- Quantité totale de médicament (fraction liée plus fraction non liée ou libre)
F	- Fraction non liée ou libre du médicament
Accumulation (indice d')	- Rapport de la concentration plasmatique minimale à l'équilibre mesurée 12 heures après la dernière dose à la concentration plasmatique minimale 12 heures après la première dose

Accumulation calculée (indice d')	-	calculée d'après la $t_{1/2}(\beta)$
Expression de la concentration	-	1 mg/L correspond à 1 mcg/mL

La pharmacocinétique de la ceftriaxone présente les caractéristiques suivantes : (1) saturabilité de la liaison aux protéines plasmatiques dans l'intervalle thérapeutique (la fraction libre de ceftriaxone demeurant relativement constante à 5 % – 10 % pour des concentrations plasmatiques inférieures à 200 mcg/mL et s'élevant à environ 40 % à 650 mcg/mL); (2) absence de sécrétion active par les tubes rénaux et (3) élimination d'environ 55 % du médicament par voie rénale et d'environ 45 % par voie biliaire.

La liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques dépend de la concentration totale du médicament. La fraction libre de ceftriaxone observée pour des concentrations totales de 4 – 68, 94 – 188 et 653 mcg/mL est de 4 % – 5 %, 8 % et 42 % respectivement. Par conséquent, la pharmacocinétique de la ceftriaxone plasmatique totale n'est pas linéaire. Témoin le fait que l'aire sous la courbe ( $ASC^T_{(0-\infty)}$ ) augmente de manière moins que proportionnelle avec l'augmentation de la dose, tandis que le volume de distribution ( $V_d^T(\beta)$ ), la clairance plasmatique systémique ( $Cl^T_p$ ) et la clairance rénale ( $Cl^T_R$ ) augmentent de manière dépendante de la dose. La pharmacocinétique de la ceftriaxone libre est par contre linéaire.

La clairance rénale de la ceftriaxone libre est légèrement inférieure au taux de filtration glomérulaire. Le probénécide ne modifie pas la clairance de la ceftriaxone. Aux doses de 500 mg ou plus, la clairance rénale, calculée d'après la ceftriaxone totale ( $Cl^T_R$ ), accuse une diminution en fonction du temps, tandis que celle établie d'après la fraction libre ( $Cl^F_R$ ) demeure relativement constante, indépendamment de la dose. Ce phénomène est dû au fait que la liaison de la ceftriaxone aux protéines augmente au fur et à mesure que l'élimination fait chuter les concentrations plasmatiques.

Le Tableau 1 ci-dessous présente le profil d'excrétion urinaire et fécale observé à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose unique de ceftriaxone marquée au  $^{14}C$  à deux sujets de sexe masculin (de 23 et 27 ans).

**Tableau 1**

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

Excrétée en totalité 100 heures après l'administration, la radioactivité avait déjà été éliminée à 90 % durant les 48 premières heures. Quatre-vingt-douze pour cent de la radioactivité récupérée dans l'urine et environ dix pour cent de celle récupérée dans les fèces provenaient de ceftriaxone inchangée. La bile contenait quant à elle des concentrations relativement élevées de ceftriaxone inchangée, ce qui pourrait indiquer que cet agent est inactivé non pas dans le foie, mais plutôt dans l'intestin.

Après administration de doses multiples, la fraction de ceftriaxone excrétée telle quelle dans l'urine ( $f_u$ ) et la demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}(\beta)$ ) demeurent inchangées, indépendantes de la dose. Cependant, après administration de doses multiples de 1000 mg et 2000 mg à intervalles de 12 heures, l'aire sous la courbe ( $ASC^T$ ) a diminué de 12 % et 15 %, et le volume de distribution ( $V_d^T(\beta)$ ) et la clairance plasmatique systémique ( $Cl^T_p$ ) ont respectivement augmenté de 14 % et 20 %, et de 12 % et 15 %. L'administration de doses multiples de 500 mg à intervalles de 12 heures ne modifie pas ces paramètres. Les variations

observées à la suite de l'administration des doses les plus élevées s'expliquent probablement par le fait que la liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques s'écarte de la linéarité.

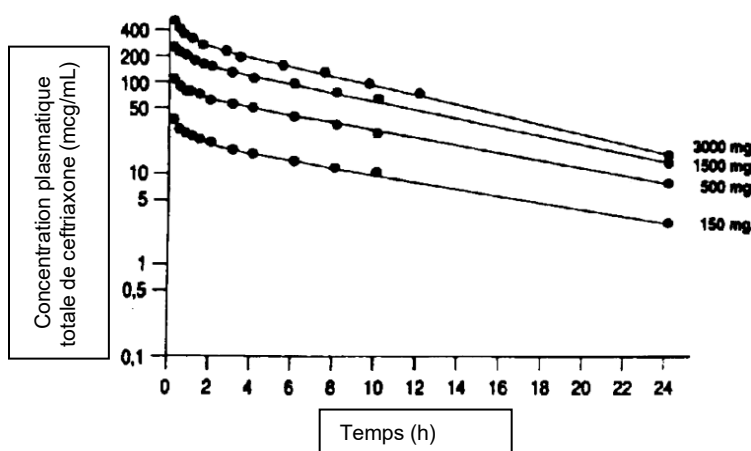
#### Administration intraveineuse

##### Injection en bolus sur 5 minutes

##### Dose unique

Six volontaires en bonne santé (de sexe masculin et de 25 ans en moyenne) ont reçu des doses de 150, 500, 1500 et 3000 mg de ceftriaxone reconstituée dans une solution saline, administrées sous forme de bolus intraveineux pendant une période de 5 minutes. La Figure 1 présente, pour chaque dose, la courbe de la concentration plasmatique de ceftriaxone totale en fonction du temps chez un unique sujet représentatif. Chacune de ces courbes peut être représentée par une équation biexponentielle.

**Figure 1 : Concentration plasmatique de ceftriaxone totale en fonction du temps, après administration d'une dose unique sous forme de bolus intraveineux**



Les taux moyens de médicament inchangé récupéré dans l'urine en 48 ou 52 heures ont été de  $58,6 \pm 6,6$ , de  $64,3 \pm 7,3$ , de  $65 \pm 4,3$  et de  $66,6 \pm 9$  pour cent pour respectivement les doses de 150, 500, 1500 et 3000 mg. Les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone pour divers intervalles de collection sont présentées au Tableau 2.

**Tableau 2 Concentrations urinaires de ceftriaxone après administration d'une dose unique sous forme de bolus intraveineux**

Intervalle du prélèvement (h)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)*		
	Dose (mg)		
	150	500	1500
0 à 2	189 ± 89	894 ± 421	3483 ± 951
2 à 4	113 ± 64	453 ± 249	1530 ± 680
4 à 6	102 ± 40	360 ± 119	1093 ± 150
6 à 8	84 ± 11	329 ± 76	833 ± 263
8 à 10	47 ± 19	195 ± 66	314 ± 188

10 à 12	43 ± 20	117 ± 41	323 ± 175
12 à 24	28 ± 10	82 ± 30	158 ± 50
* Les concentrations urinaires de ceftriaxone correspondant à la dose de 3000 mg n'ont pas été rapportées.			

Le Tableau 3 présente la valeur moyenne des divers paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone après administration d'une dose unique sous forme de bolus intraveineux

Paramètres pharmacocinétiques	Dose (mg)			
	150	500	1500	3000
ASC <sup>T</sup> <sub>(0-∞)</sub> (mcg•h/mL)	268 ± 52	846 ± 179	1 980 ± 376	2 725 ± 293
ASC <sup>F</sup> <sub>(0-∞)</sub> (mcg•h/mL)	10,1 ± 2	35,6 ± 8,5	106 ± 16	196,6 ± 22,7
Cl <sup>T</sup> <sub>p</sub> (mL/min)*	9,7 ± 2	10,2 ± 21	13 ± 2,6	18,5 ± 2,1
Cl <sup>F</sup> <sub>p</sub> (mL/min)*	262 ± 47	253 ± 52	249 ± 36	258 ± 31
Cl <sup>T</sup> <sub>R</sub> (mL/min)**	6,5 ± 1,3	8,2 ± 1,1	13,2 ± 1,1	33 ± 2,6
Cl <sup>F</sup> <sub>R</sub> (mL/min)**	169 ± 29	174 ± 33	165 ± 28	189 ± 48
V <sub>d</sub> <sup>T</sup> (β) (L)	7 ± 0,5	6,7 ± 1,1	8,6 ± 0,8	12,7 ± 0,9
t <sup>T</sup> <sub>½</sub> (β) (h)*	8,6 ± 1,7	7,7 ± 1,2	7,8 ± 1	8 ± 0,7
t <sup>F</sup> <sub>½</sub> (β) (h)*	8,6 ± 1,6	7,6 ± 1,2	7,6 ± 1	7,8 ± 0,3

\* Intervalle de 0 à 48 h pour les doses de 150, 500, 1500 mg et de 0 à 52 h pour la dose de 3000 mg

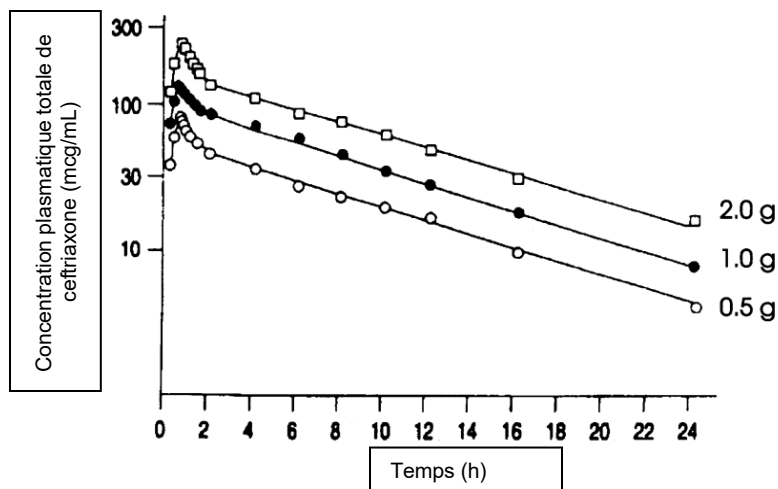
\*\* Intervalle de 0 à 2 h pour les doses de 150, 500, 1500 mg et de 0 à 1 h pour la dose de 3000 mg

### Perfusion en 30 minutes

#### Dose unique

Douze volontaires en bonne santé (10 hommes et 2 femmes de 35 ans en moyenne) ont reçu des doses uniques de 500, 1000 et 2000 mg de ceftriaxone dans 100 mL de solution saline, administrées sous forme de perfusion à vitesse constante pendant 30 minutes. La Figure 2 présente, pour chaque dose, la courbe de la concentration plasmatique moyenne de ceftriaxone totale en fonction du temps. Biphasiques, ces courbes ont été ajustées à un modèle linéaire à deux compartiments.

**Figure 2 Concentration plasmatique moyenne de ceftriaxone totale en fonction du temps, après administration d'une dose unique sous forme de perfusion**



La fraction moyenne de médicament récupéré tel quel dans l'urine après 48 heures était de  $41 \pm 8$ ,  $39 \pm 5$  et  $43 \pm 10$  pour cent pour les doses de 500, 1000 et 2000 mg respectivement. Le Tableau 4 présente les concentrations urinaires moyennes correspondant à divers prélèvements.

**Tableau 4 Concentrations urinaires de ceftriaxone par suite de la perfusion de doses uniques**

Intervalle (h)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)		
	Dose (mg)		
	500	1000	2000
0 à 2	526 ± 303	995 ± 734	2692 ± 1403
2 à 4	366 ± 203	855 ± 615	1976 ± 1047
4 à 8	142 ± 63	293 ± 163	757 ± 437
8 à 12	87 ± 45	147 ± 66	274 ± 119
12 à 24	70 ± 25	132 ± 47	198 ± 93

Le Tableau 5 présente la valeur moyenne des divers paramètres pharmacocinétiques qui ont été évalués.

**Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone après la perfusion de doses uniques**

Paramètres	Dose (mg)		
	5000	1000	2000
ASC <sup>T</sup> <sub>(0-∞)</sub> (mcg•h/mL)	551 ± 91	1 006 ± 118	1 703 ± 203
V <sub>d</sub> <sup>T</sup> (β) (L)	8,8 ± 1,22	9,2 ± 1,05	10,3 ± 1,01
t <sub>1/2</sub> <sup>T</sup> (β) (h)	6,5 ± 0,72	6,2 ± 0,76	5,9 ± 0,69
Cl <sub>p</sub> <sup>T</sup> (mL/min)	15,5 ± 2,4	16,8 ± 2,1	19,8 ± 2,5
Cl <sub>R</sub> <sup>T</sup> (mL/min) (0 à 2 h)	7,3 ± 1,3	9 ± 1,6	15,3 ± 3,9

**Doses multiples**

Des volontaires normaux ont reçu sept doses de 500, 1000 ou 2000 mg de ceftriaxone, administrées à intervalles de 12 heures sous forme de perfusion constante de 30 minutes chacune. Les doses de 500 et 1000 mg ont été administrées à 12 sujets de sexe masculin (de 29 et 31 ans en moyenne, respectivement) et les doses de 2000 mg, à 11 sujets de sexe masculin et à 1 sujet de sexe féminin (de 33 ans en moyenne). Le Tableau 6 présente les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>), minimales (C<sub>min</sub>) et moyennes (C<sub>moy</sub>).

**Tableau 6 : Concentrations plasmatiques maximales, minimales et moyennes (C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> et C<sub>moy</sub>) après perfusion de doses multiples**

Dose (mg)		C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>min</sub> (mcg/mL)	C <sub>ave</sub> (mcg/mL)
500	Première dose	79 ± 11,5	15 ± 4,5	-- 41 ± 7
	Dernière dose	101 ± 12,7	20 ± 5,5	
1000	Première dose	145 ± 11	30 ± 6	--
	Dernière dose	168 ± 25	35 ± 9,2	72 ± 13
2 000	Première dose	255 ± 41	45 ± 11	--
	Dernière dose	280 ± 39	59 ± 21	118 ± 19

Les concentrations plasmatiques de médicament sont parvenues à l'état d'équilibre au jour 4. L'accumulation de ceftriaxone dans le plasma après les doses de 500, 1000 et 2 000 mg, a été de 35, 20 et 21 pour cent, respectivement. L'accumulation prévue a été de 40 pour cent.

**Administration intramusculaire**

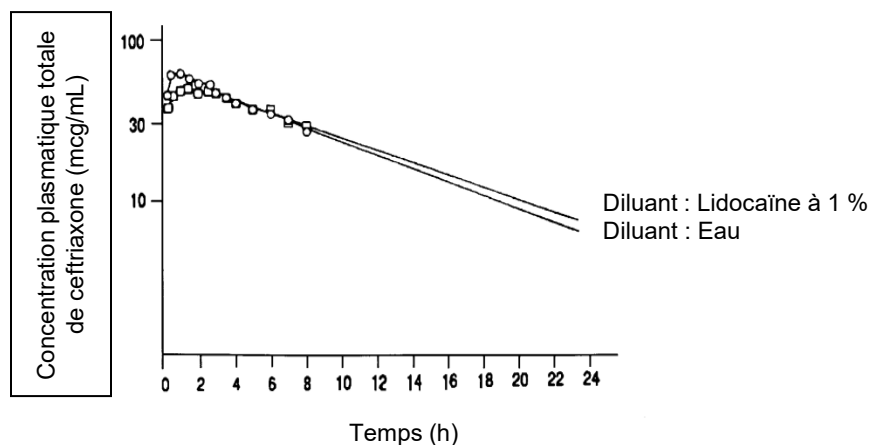
La biodisponibilité de la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire est d'environ 100 %.

**Dose unique :**

Six volontaires normaux de sexe masculin (de 36 ans en moyenne) ont reçu une dose unique de 500 mg de ceftriaxone reconstituée dans de l'eau ou dans une solution de lidocaïne à 1 %, administrée par voie intramusculaire. La Figure 3 présente les courbes de la concentration plasmatique moyenne de ceftriaxone totale en fonction du temps pour chacun des diluants.



**Figure 3 Concentration plasmatique moyenne de ceftriaxone totale en fonction du temps après injection intramusculaire d'une dose unique**



La quantité de ceftriaxone récupérée telle quelle dans l'urine au bout de 72 heures était de  $225 \pm 40$  mg après administration du produit dilué dans l'eau et de  $229 \pm 26$  mg avec la lidocaïne à 1 % comme diluant. Le Tableau 7 présente les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone correspondant à divers intervalles.

**Tableau 7 Concentrations urinaires de ceftriaxone après administration intramusculaire d'une dose unique de 500 mg**

Intervalle (h)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)	
	Diluant	
	Eau	Lidocaïne à 1 %
0 à 2	$176 \pm 129$	$176 \pm 135$
2 à 4	$223 \pm 156$	$215 \pm 124$
4 à 6	$213 \pm 93$	$298 \pm 111$
6 à 8	$198 \pm 96$	$216 \pm 83$
8 à 24	$99 \pm 44$	$111 \pm 43$

Le Tableau 8 présente la valeur moyenne des divers paramètres pharmacocinétiques qui ont été évalués. Aucune différence significative n'a été observée entre les paramètres pharmacocinétiques moyens mesurés avec l'une ou l'autre préparation.

**Tableau 8 Pharmacocinétique de la ceftriaxone après administration intramusculaire d'une dose unique de 500 mg**

Paramètres pharmacocinétiques	Diluant	
	Eau	Lidocaïne à 1 %
$C_{max}$ (mcg/mL)	67 ± 9,7	55,8 ± 4,5
$ASC^T_{(0-\infty)}$ (mcg•h/mL)	709 ± 58	728 ± 63
$t^T_{1/2}$ (β) (heure)	8,5 ± 0,7	8,4 ± 0,5
$CI^T_R$ (0 à 8 h) (mL/min)	6,9 ± 0,5	6,6 ± 0,5

*Doses multiples :*

Sept doses de 500 ou de 1000 mg de ceftriaxone, reconstituées avec de la lidocaïne à 1 % ont été administrées par voie intramusculaire à 12 heures d'intervalle à 12 volontaires sains (dix hommes et deux femmes, âgés en moyenne de 36 ans). Le Tableau 9 présente les concentrations plasmatiques maximales, minimales et moyennes de ceftriaxone totale.

**Tableau 9 Concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ), minimales ( $C_{min}$ ) et moyennes ( $C_{moy}$ ) de ceftriaxone totale après administration de doses intramusculaires multiples**

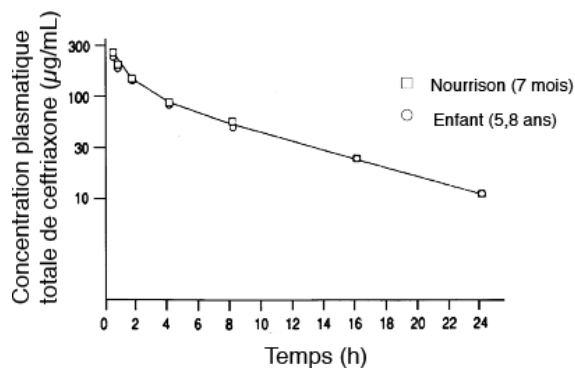
Dose (mg)		$C_{max}$ (mcg/mL)	$C_{min}$ (mcg/mL)	$C_{moy}$ (mcg/mL)
500	Première dose	49 ± 11	16 ± 5	--
	Dernière dose	65 ± 8	24 ± 6	46 ± 6
1000	Première dose	81 ± 12	29 ± 7	--
	Dernière dose	114 ± 16	39 ± 8	70 ± 10

Les concentrations plasmatiques maximums de ceftriaxone ont été atteintes de 0,75 à 3 heures (moyenne 1,7 heure) après l'administration du médicament. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont devenues apparentes après la troisième dose des deux schémas posologiques et les concentrations plasmatiques minimums à l'état d'équilibre ont été maintenues. Les rapports d'accumulation moyenne observée ont été de 1,36 et 1,29 après l'administration de plusieurs doses de 500 et de 1000 mg de ceftriaxone, respectivement. Ces valeurs n'ont pas significativement différencié des rapports d'accumulation moyenne prévue de 1,40 et 1,36.

Effet de l'âge sur la pharmacocinétique

La Figure 4 présente une courbe typique de la concentration plasmatique totale de ceftriaxone en fonction du temps observée chez le nourrisson (7 mois) et chez l'enfant (5,8 ans) après l'injection d'une dose intraveineuse unique de 50 mg/kg sur une période de 5 minutes.

**Figure 4 Concentration plasmatique totale de ceftriaxone en fonction du temps après injection d'une dose intraveineuse unique chez le nourrisson et l'enfant**



Le Tableau 10 présente un résumé de la variation des paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone en fonction de l'âge. D'après les résultats cliniques de laboratoire, les fonctions hépatique et rénale des enfants étaient normales pour leur âge. Les enfants ont reçu la ceftriaxone sodique soit sous forme de bolus intraveineux administré sur une période de 2 à 5 minutes, soit sous forme de perfusion de 30 minutes. La variation de la demi-vie en fonction de l'âge semble être due à une variation de la clairance systémique.

**Tableau 10 Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± É.-T.), calculés d'après les concentrations plasmatiques totales en fonction de l'âge**

Sujets et état sous-jacent	n	Posologie moyenne de ceftriaxone (mg/kg)	Âge	$t_{1/2}$ (β) (h)	$V_d^T$ (β) (L/kg)	$Cl^T_p$ (mL/min/kg)	fu (%)
<b>NOUVEAU-NÉS</b>							
Syndrome de détresse respiratoire (20)*, méningite ou bactériémie (4)*	24	50	1 à 8 j	18,6 ± 6,9	0,5 ± 0,15	0,34 ± 0,13	72 ± 20
Méningite ou bactériémie	10	86	9 à 30 j	9,7 ± 3,9	0,65 ± 0,28	0,93 ± 0,66	75 ± 21
<b>NOURRISSONS</b>							
Méningite ou bactériémie (9)* Infection virale ou épilepsie (2)*	11	50 (2)* ou 95 (9)*	1 à 12 m	7,2 ± 3,2	0,54 ± 0,25	0,93 ± 0,40	55 ± 20
<b>ENFANTS</b>							
Infection virale ou épilepsie	5	50	2 à 6 a	6,6 ± 0,6	0,4 ± 0,08	0,71 ± 0,15	52 ± 4,7
<b>ADULTES</b>							
Volontaires sains	50	13, 14, 25 ou 27	18 à 49 a	7,3 ± 1,6	0,16 ± 0,03	0,24 ± 0,06	44 ± 9,8
<b>SUJETS ÂGÉS</b>							
Volontaires sains	9	14 ou 27	50 à 74 a	8,3 ± 2,2	0,15 ± 0,02	0,23 ± 0,07	39 ± 11
Volontaires sains (1)*, Bronchite (10)*	11	14 (1)* ou 24 (10)*	75 à 92 a	14,2 ± 2,9	0,15 ± 0,03	0,14 ± 0,04	--

\*n

### Effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique

Douze patients anéphriques fonctionnels (six hommes et six femmes de 54 ans en moyenne et présentant une clairance de la créatinine  $\leq 10$  mL/min) ont reçu des doses uniques de 150, 500 et 1500 mg de ceftriaxone sodique par injection intraveineuse sur une période de 5 minutes. Chez dix de ces patients, la clairance non rénale de la fraction libre était semblable à celle des sujets en bonne santé. Le Tableau 11 présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez ces dix patients. Une légère augmentation de la demi-vie moyenne d'élimination a été observée par comparaison avec les sujets sains.

**Tableau 11**

Paramètres pharmacocinétiques	150 mg (n = 4)	500 mg (n = 2)	1500 mg (n = 4)
$t_{1/2}^T$ (h)	12,4 $\pm$ 1,8	7,7, 10,3	11,8 $\pm$ 2,4
$t_{1/2}^F$ (h)	12,1 $\pm$ 1,8	7,4, 10	9,1 $\pm$ 1
$V_d^T$ (L)	9,9 $\pm$ 1,9	9,7, 12,6	13 $\pm$ 2,3
$V_d^F$ (L)	115,8 $\pm$ 35,2	69,4, 136,9	86,6 $\pm$ 17,7
$Cl_p^T$ (mL/min)	9,3 $\pm$ 2,1	14,5, 14,1	12,9 $\pm$ 1,8
$Cl_p^F$ (mL/min)	109,7 $\pm$ 22,4	108,1, 158,8	119,7 $\pm$ 32,5

La clairance non rénale a accusé une diminution chez deux patients, ce qui témoigne d'une perturbation de l'élimination biliaire que les épreuves standard de la fonction hépatique n'ont pas mis en évidence. Le Tableau 12 présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez ces deux patients, chez qui la demi-vie d'élimination a subi une prolongation plus importante, et la clairance corporelle totale, une diminution.

**Tableau 12**

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

La dialyse péritonéale n'a pas permis d'éliminer la ceftriaxone et l'hémodialyse n'y est pas parvenue tellement plus.

### Effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la ceftriaxone totale a été examinée chez huit patients atteints d'hépatopathie (cinq hommes et trois femmes de 46 ans en moyenne) ayant reçu une dose unique de 1000 mg par voie intraveineuse. La demi-vie de la ceftriaxone se situait dans le même intervalle que celui observé chez les

sujets sains, indépendamment du type d'atteinte hépatique. On a observé une diminution de l'aire sous la courbe chez les deux patients souffrant de cirrhose hépatique décompensée avec ascites, ainsi qu'une augmentation marquée de la clairance corporelle totale et du volume de distribution (Tableau 13). Chez les six autres patients, ces paramètres étaient semblables à ceux observés chez les sujets normaux.

Tableau 13

Hépatopathie (n)	Stéatose (2), cirrhose compensée (2), fibrose (1), lésions hépatiques avec cholestase intrahépatique (1)	Cirrhose décompensée avec ascite (2)
<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>		
ASC <sup>T</sup> <sub>(0-∞)</sub> (mcg•h/mL)	1 160 ± 217	597 ± 49
Cl <sup>T</sup> <sub>p</sub> (mL/min)	14,9 ± 3,2	28,1 ± 2,3
V <sub>d</sub> <sup>T</sup> (β) (L)	10,9 ± 0,8	21,9 ± 3,7
t <sub>1/2</sub> <sup>T</sup> (β) (heure)	8,8 ± 2,1	9 ± 0,8
fu (%)	61,7 ± 16,9	74,8 ± 3,5

*Concentration de la ceftriaxone dans les tissus et les liquides de l'organisme*

*Liquide de phlyctènes*

La ceftriaxone pénètre rapidement dans le liquide des phlyctènes. Le Tableau 14 présente les paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone totale dans le plasma ainsi que dans le liquide des phlyctènes. La ceftriaxone est éliminée moins rapidement du liquide des phlyctènes qu'elle ne l'est du plasma.

**Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques de la ceftriaxone totale dans le plasma et le liquide des phlyctènes**

Sujets (Volontaires sains)			Posologie (mg)	Voie	Plasma			Liquide de phlyctènes		
n	Sexe	Âge (ans)			ASC <sup>T</sup> (mcg·h/ mL)	t <sup>T</sup> <sub>½</sub> (h)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>min</sub> (mcg/mL)	ASC <sup>T</sup> (mcg·h/mL)	t <sup>T</sup> <sub>½</sub> (h)
6	H	21-37	<u>Dose unique</u> 500	Intraveineuse	610 ± 122	8,8 ± 1,7	32,7 ± 7	--	569 ± 134	10,4 ± 2,7
12	6 H 6 F	19-24	<u>Doses multiples</u> 1000 aux 12 h pendant 5 jours.  Première dose Dernière dose	Intraveineuse						
					1 218 ± 301	6,3 ± 1,2	36 ± 10,6	13,6 ± 7,5	448 ± 159	8,3 ± 2,9
			1 076 ± 169		6,7 ± 1,1	67 ± 22	39,8 ± 14,2	513 ± 213	15 ± 4,1	
			2 000 aux 24 h pendant 5 jours.  Première dose Dernière dose							
					1 987 ± 280	6,5 ± 0,9	38,6 ± 10,1	14,5 ± 8,3	767 ± 460	11,5 ± 5,7
					1 940 ± 253	7,2 ± 1	68,9 ± 19,7	27,1 ± 7,9	1 002 ± 285	12,8 ± 8

### *Liquide céphalorachidien*

Sept nourrissons de 4,5 à 15,6 mois et un enfant de 4,3 ans ont reçu une dose de 50 mg/kg de ceftriaxone et huit enfants (3,1 à 9,8 mois) ont reçu une dose de 75 mg/kg, par injection intraveineuse sur une période de cinq minutes. Tous les sujets étaient atteints soit de méningite bactérienne, soit de ventriculite. Globalement, la concentration moyenne de ceftriaxone observée dans le liquide céphalorachidien 3 heures après l'administration de l'agent s'élevait à  $4,5 \pm 3,5$  mcg/mL chez les premiers, et à  $6,0 \pm 3,9$  mcg/mL chez les seconds.

Cent huit patients atteints de méningite purulente ont reçu une injection intramusculaire unique de ceftriaxone sodique. Les sujets ont été répartis en trois groupes, selon la posologie qu'ils ont reçue. Les doses moyennes ( $\pm$  ÉT) administrées dans les trois groupes étaient de  $21,0 \pm 2,6$ ,  $36,0 \pm 2,4$  et  $52,0 \pm 1,1$  mg/kg. Soixante-deux patients avaient entre 10 jours et 2 ans, huit avaient entre 2 et 9 ans, neuf étaient âgés de 10 à 19 ans et l'âge des 19 autres allait de 20 à 83 ans. L'étude comprenait 61 sujets de sexe masculin et 47 de sexe féminin. Les concentrations de ceftriaxone étaient moins élevées dans le LCR que dans le sérum. Le Tableau 15 présente les concentrations moyennes à divers intervalles. Les concentrations mesurées dans les cas de méningite purulente sont divisées en deux catégories, selon que les résultats des tests bactériologiques étaient positifs ou négatifs.

Après administration de doses uniques  $\geq 35$  mg/kg, les concentrations de ceftriaxone dans le LCR sont demeurées supérieures à 2 mcg/mL pendant les 24 h qui ont suivi l'unique injection intramusculaire.

**Tableau 15 Concentrations de ceftriaxone dans le LCR après injection intramusculaire chez 108 patients**

Culture du LCR	Dose de ceftriaxone mg/kg (nbre de patients)	Concentration de ceftriaxone dans le LCR (mcg/mL) (nbre de dosages)			
		Heure 2	Heure 6	Heure 12	Heure 24
Positive	$21 \pm 2,6$ (23)	$3,7 \pm 1,78$ (13)	$3,17 \pm 1,34$ (13)	$2,44 \pm 1,33$ (13)	$1,7 \pm 1,52$ (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)	$5,66 \pm 2,6$ (16)	$6,8 \pm 1,76$ (26)	$5,62 \pm 6,48$ (4)	$2,65 \pm 1,67$ (18)
Négative	$41,7$ (22)	$2,94 \pm 4,48$ (5)	$3,21 \pm 2,25$ (10)	$4,55 \pm 7,35$ (5)	$1,64 \pm 1,45$ (18)

### *Bile hépatique*

Les concentrations biliaires de ceftriaxone ont été mesurées dans divers échantillons provenant de 8 patients (5 femmes et 3 hommes de 64 ans en moyenne) devant subir une chirurgie en raison de cholécystite chronique avec cholélithiase ( $n = 5$ ) ou d'une autre affection biliaire ( $n = 3$ ). La ceftriaxone sodique a été administrée à raison de 500 mg par voie intraveineuses toutes les 12 heures pendant 7 jours et les échantillons de bile ont été recueillis à divers intervalles après l'administration, à l'aide d'un drain en T. Tous les échantillons contenaient de la ceftriaxone. Chez deux patients, les concentrations biliaires étaient constamment inférieures à 16 mcg/mL, tandis que chez les 6 autres, elles se situaient entre 35 et 924 mcg/mL.



Les concentrations totales de calcium dans la bile hépatique ont également été mesurées. Les produits ioniques calculés 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 ceftriaxone est de  $3,16 \times 10^{-4}$ .

#### *Bile vésiculaire*

Sept patients (4 femmes et 3 hommes de  $49 \pm 16$  ans en moyenne) dont les taux d'enzymes hépatiques étaient relativement normaux ont reçu soit 5 doses (5 sujets), soit 3 doses (2 sujets) de ceftriaxone sodique à raison de 2 g par voie intraveineuse toutes les 12 heures. La dernière injection a été administrée entre 0,1 et 5,3 heures (2,7 en moyenne) avant la cholécystectomie. Au moment de l'opération, la concentration de ceftriaxone dans la bile vésiculaire des sept patients se situait entre 2970 et 5884 mcg/mL. La concentration moyenne de calcium total dans la bile vésiculaire était de  $5,1 \pm 1,3$  mmol/L. Le produit ionique calculé s'étendait 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*, dont 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 MISE AU REBUT**

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

### **Solutions reconstituées – Stabilité et recommandations concernant la conservation**

1. Injection intramusculaire :

Les solutions doivent être reconstituées immédiatement avant l'emploi. Au besoin, conserver ces solutions au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et les utiliser dans les 48 heures suivant leur reconstitution.

2. Injection intraveineuse bolus (sans dilution ultérieure) :

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

3. Perfusion intraveineuse :

Les solutions diluées doivent être administrées dans un délai de 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante.

- a) Si elles sont conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), les solutions diluées de nouveau avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou avec du dextrose injectable à 5 % doivent être administrées dans les 72 heures.
- b) Les solutions diluées dans un mélange de dextrose et de chlorure de sodium injectable ne doivent pas être mises au réfrigérateur, car il y a incompatibilité physique lorsque ces solutions sont réfrigérées.

4. Usage prolongé des mélanges de solutions intraveineuses :

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

**MISE EN GARDE :** Comme pour tous les médicaments pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, on doit 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 pour injection lorsque celles-ci sont préparées conformément aux instructions suivantes.

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

Les solutions congelées doivent être décongelées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 24 heures ou plus longtemps pour veiller à ce que celles-ci soient complètement décongelées. Les solutions doivent ensuite être administrées dans un délai de 24 heures lorsqu'elles sont conservées à la température ambiante ou dans un délai de sept jours lorsqu'elles sont réfrigérées (entre 2 °C et 8 °C).

Une fois la solution décongelée, presser fermement sur le sac afin de vérifier qu'il ne présente pas de fuite. En cas contraire, jeter ce dernier, car la stérilité de la solution n'est plus garantie. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et si le sac est étanche (sceaux et orifices intacts). La couleur des solutions de ceftriaxone va du jaune pâle à l'ambre. Dans la mesure où la

solution et le contenant le permettent, on doit examiner les médicaments pour usage parentéral avant de les administrer, afin de s'assurer qu'ils ne contiennent pas de particules et qu'ils n'ont pas changé de couleur.

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

### **Stabilité du contenu reconstitué des sacs SmartPak<sup>MD</sup>**

APRÈS L'ACCÈS INITIAL, UTILISER RAPIDEMENT TOUT LE CONTENU DU GRAND FORMAT POUR PHARMACIE; TOUTE PORTION INUTILISÉE DOIT ÊTRE JETÉE DANS LES 8 HEURES.

### **Stabilité des seringues préremplies**

Dans les cas où le médicament a été reconstitué à 100 mg/mL avec de l'eau stérile pour injection puis transféré dans des seringues en plastique BD<sup>MD</sup> vides, mais que le contenu n'a pas été administré immédiatement, les seringues en plastique BD<sup>MD</sup> peuvent être conservées dans les conditions suivantes :

1. 24 heures à la température ambiante
2. 72 heures au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F), si elles sont immédiatement réfrigérées après le transfert.

Avant l'administration, les produits médicamenteux parentéraux doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules, de précipitations, d'un changement de couleur et de fuites chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser le mélange (solution) s'il est trouble ou s'il présente des particules, des précipités, une coloration anormale, ou en cas de fuite.

### **Incompatibilité**

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

La Ceftriaxone pour injection ne doit pas être mélangée à d'autres antimicrobiens, à la vancomycine, à l'amsacrine ou au fluconazole.

La Ceftriaxone pour injection ne doit pas être ajoutée à des produits du sang, à des hydrolysats de protéines ou à des acides aminés.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

### **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 :

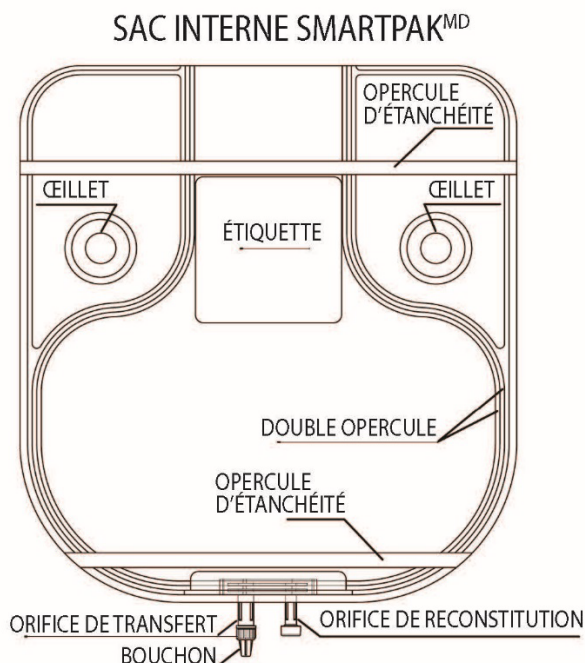
- Ne jamais réutiliser les seringues ni les aiguilles.
- Mettre les aiguilles et les seringues dans un contenant à cet effet (jetable et à l'épreuve des perforations).
- Garder le contenant hors de la portée des enfants.
- Éviter de jeter le contenant d'objets pointus dans les ordures ménagères.
- Éliminer 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.

## PROCÉDURE DE RECONSTITUTION ET DISTRIBUTION DU GRAND FORMAT SMARTPAK<sup>MD</sup> POUR PHARMACIE

La procédure entière doit être exécutée sous une hotte à flux laminaire selon une technique aseptique.



PHASE DE RECONSTITUTION	PHASE DE MÉLANGE	PHASE DE DISTRIBUTION
<ol style="list-style-type: none"> <li>Retirer le bouchon translucide de l'orifice de reconstitution.</li> <li>Introduire un nouveau dispositif de transfert pour la reconstitution.</li> <li>Ajouter le volume approprié d'eau stérile pour injection.</li> <li>Déconnecter le dispositif de transfert du contenant d'eau stérile pour injection et remplacer la pointe ou l'aiguille par un nouvel adaptateur de transfert approprié.</li> <li>Consulter le feuillet d'emballage pour de plus amples renseignements.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mélanger en douceur soit en faisant recirculer dans la tubulure ou en soulevant le sac pour la remuer délicatement d'un bord à l'autre jusqu'à dissolution complète du contenu (15 à 25 minutes) et, le cas échéant, dissipation de la mousse.</li> <li>Vérifier pour déceler la présence de particules, fuites ou coloration anormale (jaune foncé ou brune).</li> <li>Si l'inspection révèle une anomalie, jeter le sac immédiatement.</li> <li>Si la vérification ne révèle aucune anomalie, suspendre le sac par les œillets.</li> <li>Consulter le feuillet d'emballage pour plus amples renseignements.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Retirer le bouchon de l'orifice de transfert.</li> <li>Insérer un nouveau dispositif de transfert.</li> <li>Transférer une dose dans la seringue vide stérile.</li> <li>Étiqueter correctement les seringues.</li> <li>Consulter le feuillet d'emballage pour de plus amples renseignements.</li> </ol>

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

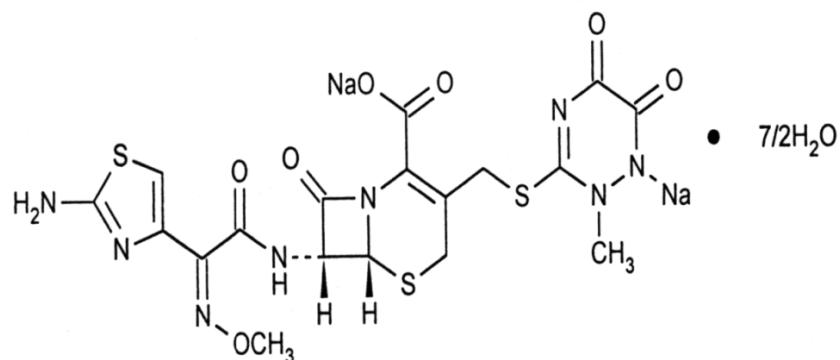
**Nom propre :** ceftriaxone sodique

**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-ène-2- carboxylique, 7<sup>2</sup>-(Z)-(O-méthoxyime), sel disodique, sesquaterhydrate.

**Formule moléculaire :** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> • 3,5 H<sub>2</sub>O

**Poids moléculaire :** 661,61 g / mol

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :**

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

**Caractéristiques du produit :**

#### Composition

Les sacs SmartPak<sup>MD</sup> ainsi que les fioles et les flacons de Ceftriaxone pour injection contiennent de la ceftriaxone sodique (dont la teneur est exprimée en termes d'acide libre anhydre). La quantité de sodium contenue dans un gramme de ceftriaxone sodique est d'environ 83 mg (3,6 mEq d'ions sodium). Le pH des solutions fraîchement reconstituées se situe habituellement entre 6 et 8. Les solutions sont jaunâtres.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

## 15 MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de la ceftriaxone contre divers micro-organismes Gram positif et Gram négatif est présentée au Tableau 16.

**Tableau 16 Pourcentage cumulatif des isolats cliniques inhibés par la ceftriaxone en concentrations (mg/L) ≤ à celles indiquées\***

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



Micro-organismes (nbre d'isolats)	0,0078	0,016	0,031	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (64)										5	28	52	73	95	97
<i>Pseudomonas cepacia</i> (7)												14	43	71	100
<i>Pseudomonas fluorescens</i> (8)														25	75
<i>Pseudomonas maltophilia</i> (9)										11	22		67	78	100
<i>Pseudomonas putida</i> (9)												11	33	78	100
Genre <i>Salmonella</i> (18)				50											
<i>Salmonella typhi</i> (30)**		3	7	43	100										
<i>Shigella</i> (11)**		9		55	73			82	100						
<i>Serratia marcescens</i> (45)						4	20	38	47	58	62	64	78	96	98
<b>Aérobies, à Gram positif</b>															
<i>Staphylococcus aureus</i> (34)										15	85	91			97
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (22)								9	23	36	50	68	82	95	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (25)			48	96	100										
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (88)	26	39	55	80	90	100									
<i>Streptococcus pyogenes</i> (15)		100													
<b>Anaérobies, à Gram négatif</b>															
Genre <i>Bacteroides</i> (56)							2	4	5	13	29	55	71	84	91
Genre <i>Fusobacterium</i> (8)							13			25	38			50	63

Micro-organismes (nombre d'isolats)	0,0078	0,016	0,031	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128
<b>Anaérobies Gram positif</b>															
Genre <i>Clostridium</i> (10)					10	20	50		60	70		80	100		
Genre <i>Peptococcus</i> (15)					33	47	53		66	73	100				
Genre <i>Peptostreptococcus</i> (8)				13			50	88	100						

\* La taille de l'inoculum variait de 10<sup>3</sup> à 10<sup>6</sup> cellules/mL.

\*\* La taille de l'inoculum n'a pas été rapportée.

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

Le Tableau 17 présente le rapport CMB/CMI pour un groupe sélectionné d'agents pathogènes.

Tableau 17 Rapport CMB/CMI de la ceftriaxone pour certains isolats sensibles pris au hasard

Micro-organismes (nbre de souches)	Rapport moyen CMB/CMI
<i>Citrobacter freundii</i> (6)	2
<i>Enterobacter cloacae</i> (8)	2,75
<i>Escherichia coli</i> (8)	1,38
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (8)	1,13
<i>Proteus mirabilis</i> (8)	2,88
<i>Proteus morganii</i> (5) ( <i>Morganella morganii</i> )	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (8)	5,25
<i>Serratia marcescens</i> (8)	1,13

L'effet de la taille de l'inoculum sur l'activité de la ceftriaxone dépend de la souche étudiée. En effet, si la multiplication de la taille de l'inoculum de diverses souches bactériennes (y compris de souches productrices de bêta-lactamase) par cent n'a eu que peu ou pas d'effet sur la CMI ou la CMB entre 103 et 105 UCF/mL, dans le cas de *P. aeruginosa*, de *S. marcescens* et de *P. vulgaris*, la même augmentation, mais de 105 à 107 UFC/mL, a entraîné une hausse de la CMI et de la CMB de l'ordre de 8 à 533 fois et de > 32 à 4267 fois respectivement. Dans le cas des souches productrices de bêta-lactamase, l'augmentation de la CMI et de la CMB a atteint 125 à 8333 fois et > 8 à 8333 fois respectivement. Dans le cas de *S. marcescens* et de *P. vulgaris*, le décuplement de la taille de l'inoculum (de 107 à 108 UFC/mL) a entraîné une hausse de la CMI de 64 et 1000 fois respectivement.

Les effets du pH (entre 6 et 8) sur la CMI sont présentés au Tableau 18.

Tableau 18 Effet du pH sur l'activité *in vitro* de la ceftriaxone

Micro-organismes (nbre de souches)	CMI (mg/mL) au pH indiqué		
	pH 8	pH 7	pH 6
<i>S. aureus</i> (2)	3,13 à 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 à 0,1	0,025 à 0,1	≤ 0,012 à 0,2
<i>K. pneumoniae</i> (1)	0,05	0,05	0,05
<i>S. typhimurium</i> (2)	0,025 à 0,1	0,05 à 0,2	0,05 à 0,2
<i>S. marcescens</i> (1)	1,56	0,78	0,2
<i>E. cloacae</i> (1)	1,56	12,5	25

<i>P. vulgaris</i> (3)	≤ 0,012 à 0,025	≤ 0,012	≤ 0,012 à 0,025
<i>P. rettgeri</i> (1)	0,025	0,1	1,56
<i>P. mirabilis</i> (1)	≤ 0,012	0,025	≤ 0,012
<i>P. aeruginosa</i> (2)	3,13 à 12,5	3,12 à 12,5	6,25 à 12,5

Gélose d'infusion de cœur

Inoculum de 106 cellules/mL

Mesurées dans les milieux de cultures ci-après, les CMI de ceftriaxone pour les souches de laboratoire de *S. aureus*, de *E. coli*, de *P. mirabilis*, de *P. vulgaris* et de *S. marcescens* s'écartaient au plus d'une dilution : agar nutritif, agar DST, milieu antibiotique n° 1 et agar Mueller-Hinton. Dans le cas de *P. aeruginosa* toutefois, la ceftriaxone s'est révélée 2 à 8 fois plus active dans l'agar que dans les autres milieux de culture.

L'effet du sérum humain sur la CMI et la CMB de diverses bactéries est présenté dans le Tableau 19.

**Tableau 19 Effet du sérum sur la CMI et la CMB de la ceftriaxone (mg/L)**

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

Le Tableau 20 présente la vitesse relative à laquelle diverses bêta-lactamases hydrolysent la ceftriaxone.

**Tableau 20 Vitesse d'hydrolyse de la ceftriaxone en fonction de la bêta-lactamase**

Source de bêta-lactamase	Type de bêta-lactamase <sup>1</sup>	Classification de Richmond-Sykes	Vitesse d'hydrolyse relative <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>3</sup>	Pen	V	0,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cépha	111A	6
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>4</sup>	Cépha	1A	11
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>4</sup>	Cépha	-	21
<i>Serratia marcescens</i>	Cépha	1A	0
<i>Morganella morganii</i> <sup>4</sup>	Cépha	1A	10
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>4</sup>	Cépha	1C	25
<i>Shigella sonnei</i> <sup>3</sup>	Pen	-	0,2

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>3</sup>	Pen	V	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cépha	1D	36
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>4</sup>	Cépha	-	128
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>4</sup>	Pen	-	0
<i>Bacillus cereus</i>	Pen & Cépha	-	16

<sup>1</sup> Pen : substrat préférentiel de la pénicilline; Cépha : substrat préférentiel de la céphalosporine principalement; Pen & Cépha : substrat des deux bêta-lactamases.

<sup>2</sup> Taux comparé à l'hydrolyse de la céphaloridine (100 %), sauf dans le cas de *S. aureus* et *B. cereus*, où c'est la pénicilline G (100 %) qui a servi d'agent de comparaison.

<sup>3</sup> À médiation plasmidique.

<sup>4</sup> Induite par la céphalothine

#### Installation de la résistance

L'acquisition d'une résistance face à la ceftriaxone a été étudiée *in vitro* chez huit souches de *E. coli*. La CMI a été déterminée avant et après l'exposition (5 passages) des souches à des doses sublétales de ceftriaxone. Comme on peut le voir dans le Tableau 21, les souches ayant subi ce traitement sont devenues de 2 à  $\geq 1024$  fois plus résistantes à la ceftriaxone.

**Tableau 21 Modification de la sensibilité de souches de *E. coli* sensibles ou résistantes aux bêta-lactamines par suite de l'exposition (5 passages) à un milieu contenant de la ceftriaxone**

Souches	CMI (mg/mL)		Hausse de la CMI (fois)	Sensibilité initiale aux bêta-lactamines	
	Avant l'exposition	Après l'exposition		Céfazoline	Ampicilline
NIHJ	0,1	0,2	2	S <sup>1</sup>	S
IW431	0,025	0,39	16	S	S
IU586	0,05	0,2	4	S	R <sup>2</sup> (C) <sup>3</sup>
IW432	0,1	25	256	S	R(C)
IW434	0,1	3,13	32	R	R(C)
IV 57	0,2	25	128	R	R(C)
IV 84	0,78	100	128	R	R(C)
IU581	0,2	> 100	$\geq 1024$	R	R(R) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> S = Sensible

<sup>2</sup> R = Résistant

<sup>3</sup> (C) = Résistance à médiation chromosomique

<sup>4</sup> (R) = Résistance à médiation plasmidique R

#### Interaction avec d'autres antibiotiques

*In vitro*, l'adjonction d'aminosides à la ceftriaxone s'est soldée par un effet synergique (diminution de la CMI des deux agents d'au moins 4 fois) contre plusieurs souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Streptococcus faecalis* (Tableau 22), même si au départ ces micro-organismes présentaient une résistance face à ces antibiotiques pris individuellement. L'association de la ceftriaxone et de la céfoxitine a quant à elle produit des effets synergiques ou antagonistes, dépendamment de l'espèce et de la souche utilisées (Tableau 23).

Très peu de cas de synergie ont été observés, dans les études *in vivo*, entre la ceftriaxone et la gentamicine (0 souche sur 8 avec l'administration des deux antibiotiques dans un rapport de 1:1 ou de 1:8), la tobramycine (1 souche sur 8 avec un rapport de 1:1 et 0 souche sur 8 avec un rapport de 1:8) ou l'amikacine (0 souche sur 6 avec un rapport de 1:1 et 2 souches sur 6 avec un rapport de 1:8) à l'endroit de *Pseudomonas aeruginosa*. Aucune synergie n'a été observée entre la ceftriaxone et la gentamicine ou l'amikacine à l'endroit de *S. faecalis*. Dans le cas de la céfoxitine, c'est plutôt un antagonisme qui a été observé (5 souches de *Pseudomonas aeruginosa* sur 5).

**Tableau 22 Interaction *in vitro* entre la ceftriaxone et les aminosides**

Aminosides	Micro-organismes	Sensibilité	Nbre de souches	Nombre <sup>d</sup> (%) de souches pour le rapport ceftriaxone : aminoside indiqué	
				Rapport optimal produisant un effet synergique	Synergie avec un rapport de 8:1
Gentamicine	<i>P. aeruginosa</i>	S*	20	17(85)	11(55)
	<i>P. aeruginosa</i>	R <sup>a</sup>	7	3(43)	1(14)
	<i>P. aeruginosa</i>	R <sup>b</sup>	6	3(50)	0
	<i>P. aeruginosa</i>	R <sup>c</sup>	3	2(67)	0
	<i>S. faecalis</i>	R <sup>b</sup>	1	-	0
	<i>S. faecalis</i>	R <sup>c</sup>	9	-	9(100)
	<i>E. coli</i>	S	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	S	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	S	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	S	2	-	0
	<i>Prot. morgani</i>	S	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	S	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	S	2	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	S	1	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	R <sup>a</sup>	2	-	0
	<i>S. marcescens</i>	S	3	-	2(67)
	<i>Staph. aureus</i>	S	2	-	0
Tobramycine	<i>P. aeruginosa</i>	S	20	15(75)	5(25)
	<i>P. aeruginosa</i>	R <sup>a</sup>	10	9(90)	9(20)

Aminosides	Micro-organismes	Sensibilité	Nbre de souches	Nombre <sup>d</sup> (%) de souches pour le rapport ceftriaxone : aminoside indiqué	
				Rapport optimal produisant un effet synergique	Synergie avec un rapport de 8:1
	<i>P. aeruginosa</i>	R <sup>b</sup>	6	4(67)	0
	<i>S. faecalis</i>	R <sup>b</sup>	1	-	0
	<i>S. faecalis</i>	R <sup>c</sup>	9	-	9(100)
	<i>E. coli</i>	S	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	S	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	S	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	S	1	-	0
	<i>Prot. morganii</i>	S	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	S	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	S	2	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	S	3	-	0
	<i>S. marcescens</i>	S	1	-	0
	<i>S. marcescens</i>	R <sup>b</sup>	2	-	0
	<i>Staph. aureus</i>	S	1	-	0
Amikacine	<i>P. aeruginosa</i>	S	23	16(70)	13(57)
	<i>P. aeruginosa</i>	R <sup>a</sup>	13	11(85)	6(46)
	<i>E. coli</i>	S	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	S	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	S	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	S	2	-	0
	<i>Prot. morganii</i>	S	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	S	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	S	2	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	S	1	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	R <sup>a</sup>	2	-	0
	<i>S. marcescens</i>	S	3	-	0
	<i>Staph. aureus</i>	S	2	-	0

Aminosides	Micro-organismes	Sensibilité	Nbre de souches	Nombre <sup>d</sup> (%) de souches pour le rapport ceftriaxone : aminoside indiqué	
				Rapport optimal produisant un effet synergique	Synergie avec un rapport de 8:1

\*S : Les micro-organismes ont été classés comme sensibles ou de sensibilité intermédiaire aux deux antibiotiques. Les concentrations où la sensibilité a été observée sont les suivantes : ceftriaxone ≤ 50 mg/L; gentamicine ≤ 6,3 mg/L; tobramycine ≤ 6,3 mg/L; amikacine ≤ 12,5 mg/L.

- <sup>a</sup>: Micro-organisme(s) résistant(s) à la ceftriaxone.
- <sup>b</sup>: Micro-organisme(s) résistant(s) à l'aminoside étudié.
- <sup>c</sup>: Micro-organisme(s) résistant(s) à ceftriaxone et à l'aminoside étudié.
- <sup>d</sup>: 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.
- <sup>-</sup>: Données manquantes.

**Tableau 23 Interaction *in vitro* entre la ceftriaxone et la céfoxitine**

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

\* 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.

#### Épreuve de sensibilité

Les résultats d'épreuve de sensibilité, effectuée par la méthode standard des disques (méthode de Kirby-Bauer modifiée) (disques contenant 30 mcg de ceftriaxone sodique) ou par la méthode des dilutions doivent être interprétés conformément aux critères présentés dans le Tableau 24.



**Tableau 24**

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

Des épreuves *in vitro* ont montré que la ceftriaxone est active contre certaines souches classées comme résistantes lorsque leur sensibilité a été déterminée avec des disques contenant une autre bêta-lactamine que la ceftriaxone. Par conséquent, on recommande de n'utiliser que des disques de 30 mcg de ceftriaxone pour déterminer la sensibilité des micro-organismes vis-à-vis de cet agent.

Réciproquement, les disques de ceftriaxone ne doivent pas être utilisés pour déterminer la sensibilité des germes à d'autres céphalosporines.

Le Tableau 25 indique, pour diverses souches de référence, le diamètre de la zone d'inhibition produite par un disque de 30 mcg de ceftriaxone, ainsi que la CMI déterminée par le test de dilutions.

**Tableau 25**

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

L'utilisation de disques ou de la méthode des dilutions n'est pas nécessairement appropriée dans le cas de *Pseudomonas*, car ces techniques s'accompagnent d'un taux de faux positifs de 40 % et 31 % respectivement.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la ceftriaxone a été déterminée chez des souris, des rats et des lapins.

**Tableau 26 Toxicité aiguë de la ceftriaxone**

Voie	Espèce	Souche	Sexe	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (IC 95 %)	Signes
Intraveineuse	Souris	CFI	M F	1840 (1750 - 1930) 2150 (1940 - 2420)	Salivation, dépression respiratoire, tremblements
		ICR-SLC	M F	3000 (2778 - 3240) 2800 (2617 - 2996)	Tremblements passagers, démarche titubante, respiration irrégulière, accélération de la respiration accélérée, sédation, convulsions généralisées

	Rats	Sprague Dawley-CD	M, F	2240 (2040 - 2500)	Ataxie, cyanose, dépression respiratoire, salivation, réaction de Straub, spasmes des muscles extenseurs
		Sprague Dawley	M, F	2175 (2033 - 2327)	Raideur générale, spasmes toniques, dyspnée, démarche titubante, respiration irrégulière, sédation, démarche ataxique, hypertrophie du cæcum chez la plupart des animaux
	Rats nouveaux*	CD	M, F	1900 (1600 - 3100)	Abolition du réflexe de redressement, dépression respiratoire, cyanose, respiration pénible, agressivité
	Lapins	Blanc, Nouvelle-Zélande	M, F	240 (69 - 700)	Diminution de l'activité motrice, dépression respiratoire, diarrhée, état de faiblesse général, irritation du gros intestin, congestion du thymus, pâleur ou hémorragie myocardique
Sous-cutanée	Souris	IRC-SLC	M, F	> 5000	Aucune observation rapportée
	Rats	Sprague Dawley	M, F	> 5000	Sédation, anorexie, ataxie, analgésie, respiration irrégulière, convulsions, hypertrophie du cæcum
Orale	Souris	IRC-SLC	M, F	> 10 000	Aucune observation rapportée
	Rats	Sprague Dawley	M, F	> 10 000	Hypertrophie du cæcum
Intra- péritonéale	Rats nouveaux**	CD	M, F	> 2000	Pâleur

\* Animaux âgés de 14 jours

\*\* Animaux âgés de > 24 heures

Des doses pyramidales quotidiennes de ceftriaxone de 100, 200, 400, 1600, 2 fois 1600 (à 12 heures d'intervalle) et 3 fois 1600 mg/kg (à 8 heures d'intervalle) ont été administrées par voie intraveineuse à des beagles suisses. Les doses de 400 mg/kg ou plus ont entraîné des hurlements, des gémissements et des halètements passagers, et un des chiens a eu quelques convulsions cloniques. On a pu éviter l'apparition de la plupart de ces symptômes en administrant le produit lentement. Une démarche titubante réversible, un certain degré d'étourdissement et de la lassitude ont été observés avec toutes les doses de 1600 mg/kg. Quelques cas d'élévation de la SGPT (jusqu'à 12 fois chez un des animaux) et de la phosphatase alcaline ont été observés. À l'autopsie, on a constaté une forte constriction de la vésicule biliaire des deux chiens, mais on n'a pas observé de concrétions.

Dans le cadre d'une autre étude, des doses pyramidales de 3,6, 12, 36, 120, 360 et 1200 mg/kg de ceftriaxone ont été administrées par voie intraveineuse à quatre beagles (2M, 2F) à intervalle de 1 ou 2 jours. Les signes et symptômes suivants, reliés à la dose, ont été observés : haut-le-cœur, vomissements, tremblements de la tête, grattement des oreilles, érythème, œdème périorbitaire, œdème autour du museau, lèchements et halètements sporadiques. La plupart de ces symptômes n'ont été observés que chez un seul animal, lequel a peut-être réagi au traitement de manière atypique. L'administration de la dose de 1200 mg/kg a entraîné une augmentation de la SGPT d'environ 10 fois chez un chien, et d'environ 3,5 fois chez un autre. L'autopsie, pratiquée 25 jours après l'administration de la dernière dose, a révélé la présence d'un sédiment amorphe gris-blanc non pierreux dans la vésicule biliaire de trois des chiens.

#### *Études sur la toxicité de doses multiples*

##### **Rat**

Au cours d'une étude de deux semaines, des rats Füllinsdorf mâles au nombre de huit par groupe ont reçu des doses de 0, 25 ou 60 mg/kg/j de ceftriaxone par voie intraveineuse. Les animaux ayant reçu les doses de 25 ou 60 mg/kg/j ont accusé une légère diminution du gain pondéral, de 9,2 % et 20,1 % respectivement. Le poids moyen de la glande thyroïde des animaux traités était de 11 % à 14 % supérieur à celui des rats témoins. On a en outre signalé une baisse de 50 % de la bilirubine plasmatique chez les rats traités, ainsi qu'une réduction de la leucocytémie.

Au cours d'une étude de quatre semaines, des groupes de rats comprenant douze mâles et douze femelles ont reçu des doses de ceftriaxone de 0, 25, 125 ou 600 mg/kg/j par voie intraveineuse. Hormis le fait que l'injection rapide de la dose de 600 mg/kg/j ait provoqué des étourdissements passagers, de l'apathie, de la lassitude et une respiration profonde, les animaux ont bien toléré le traitement, tant sur le plan local que général. Un certain degré d'alopécie a été observé chez deux mâles et quatre femelles du groupe ayant reçu la dose la plus élevée, de même que chez un mâle ayant reçu la dose intermédiaire. Les mâles ayant reçu 600 mg/kg/j ont accusé une réduction du gain pondéral d'environ 7 %. Lors de la 4<sup>e</sup> semaine, le volume urinaire des rats ayant reçu 125 ou 600 mg/kg/j était inférieur de 18,5 % et 40,0 % respectivement à celui des rats témoins. Toujours à la 4<sup>e</sup> semaine, un mâle et une femelle du groupe ayant reçu 600 mg/kg/j ont eu des convulsions immédiatement après l'injection et sont décédés. L'autopsie a révélé une hypertrophie marquée du cæcum chez tous les animaux ayant reçu 125 ou 600 mg/kg/j. Une augmentation du poids absolu des surrénales, atteignant 18 % chez les mâles et 10 % chez les femelles, a été observée chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Le poids absolu moyen du foie des mâles ayant reçu 125 mg/kg/j a accusé une réduction de 10 % et celui des mâles ayant reçu 600 mg/kg/j a diminué de 17 %.

Des doses quotidiennes de ceftriaxone de 0, 100, 350 ou 1225 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse à des rats Sprague-Dawley (seize animaux/sexe/dose) pendant 13 semaines, après quoi six rats par sexe et par dose ont été observés pendant une période de récupération de 5 semaines. À cause de graves lésions au point d'injection, les rats qui ont survécu dans le groupe ayant reçu 1225 mg/kg/j ont soit été sacrifiés le 42<sup>e</sup> jour, soit été gardés en observation pendant une période de récupération de 4 semaines. Les animaux du groupe ayant reçu la posologie élevée ont présenté une démarche titubante passagère ainsi qu'une accélération de la respiration. 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. Seuls les animaux ayant reçu 1225 mg/kg/j ont présenté des variations hématologiques et des fluctuations de la biochimie du sang par rapport aux animaux témoins. Ces manifestations comprenaient entre autres une augmentation de 12 % à 13 % du volume globulaire moyen et une hausse de 14 % de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine chez les deux sexes, de même qu'une augmentation de 2 % du sodium sérique et une baisse respective de 2,5 %, 3,3 % et 14 % du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire chez les femelles. Toutes ces valeurs sont retournées à la normale pendant la période de récupération. L'autopsie a révélé une occlusion vasculaire au point d'injection chez les animaux des groupes ayant reçu 350 ou 1225 mg/kg/j. Une hypertrophie du cæcum a été observée chez la plupart des rats traités, mais le volume de ce segment est retourné à la normale durant la période de récupération. La moitié des animaux des

deux sexes ayant reçu la dose de 1225 mg/kg/j ont présenté une légère hémorragie pétéchiale dispersée dans la zone sous-capsulaire du thymus, phénomène qui n'a pas été observé chez les animaux du groupe de récupération.

#### Chien

Lors d'une étude de deux semaines, des chiens beagles Füllinsdorf (deux/groupe) ont reçu 0, 25 ou 60 mg/kg/jour de ceftriaxone par voie intraveineuse pendant deux semaines. Les gains pondéraux moyens ont été de 8, 4 et 2 pour cent dans les groupes témoins et les groupes sous doses faible et élevée, respectivement. Une légère diminution des gammaglobulines et du potassium sériques et de légères augmentations de la bilirubine totale, de l'albumine sérique et du rapport albumine:globuline, le tout lié à la dose, ont été signalées.

Lors d'une étude de quatre semaines, des groupes de chiens 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 au début chez un chien qui recevait la dose moyenne et chez tous les chiens qui recevaient la dose élevée. La température rectale était légèrement augmentée chez les chiens qui recevaient la dose élevée à la fin de l'étude. Chez les groupes traités, on a noté une réduction d'environ 10 pour cent de la numération lymphocytaire chez ceux qui prenaient les doses moyenne et élevée, après quatre semaines d'administration du produit. Après quatre semaines d'administration du produit, on a noté une hausse de la SGPT selon un facteur de 4,3, 6,4 et 29 et la phosphatase alcaline a augmenté selon un facteur de 2,7, 1,9 et 3,2 chez un chien qui recevait la dose moyenne et deux chiens qui recevaient la dose élevée, respectivement. À l'autopsie, cinq chiens du groupe qui recevaient la dose moyenne et tous les chiens qui prenaient la dose élevée ont présenté des concrétions grumeleuses et parfois coagulées composées principalement de sel calcique de ceftriaxone dans leur vésicule biliaire. La bile des chiens qui prenaient la dose forte s'est révélée normale à l'exception d'un contenu d'acide biliaire de près du double et d'une réduction de 50 pour cent de la teneur en fer. Sur le plan histologique, des signes d'hémorragie périvasculaire, de périartérite ou de périphlébite ont été notés au point d'injection. Les cellules hépatiques centrolobulaires ont présenté une légère tendance à manifester un œdème diffus et un certain degré de prolifération de pseudocanaux biliaires avec la dose élevée.

Au cours d'une étude de 4,5 semaines, des groupes de quatre beagles Füllinsdorf (2 animaux par sexe et par groupe) ont reçu des doses intraveineuses de ceftriaxone de 0 mg/kg/j, 50 mg/kg/j, 50 mg/kg deux fois par jour, 50 mg/kg trois fois par jour ou 75 mg/kg trois fois par jour. Bien que statistiquement significatives, les modifications de certains paramètres hématologiques et les variations des résultats de certaines épreuves hépatiques n'ont pas été considérées comme étant hors des limites de la normale ou comme dues au traitement. À l'autopsie, des concrétions contenant 30 % à 40 % de sel calcique de la ceftriaxone ont été observées dans la vésicule biliaire de deux des quatre chiens ayant reçu la dose de 50 mg/kg deux fois par jour. La même observation a été faite à l'autopsie de deux des quatre chiens du groupe ayant reçu 50 mg/kg trois fois par jour et à celle de trois des quatre chiens ayant reçu 75 mg/kg trois fois par jour. Un précipité muqueux et floconneux contenant ≤ 3 % de sel calcique de la ceftriaxone a été observé dans la vésicule biliaire des chiens ayant reçu 50 mg/kg/j, de même que dans celle d'un chien de chacun des autres groupes traités. L'examen histologique a permis d'observer un gonflement mineur des hépatocytes centrolobulaires ainsi que la présence de cristaux polarisants dans la lumière de la vésicule biliaire d'un chien ayant reçu la dose de 50 mg/kg trois fois par jour et de trois chiens ayant reçu 75 mg/kg trois fois par jour.

Des doses de ceftriaxone de 0, 60, 120 ou 240 mg/kg/j ont été administrées par voie intraveineuse à des groupes de huit chiens beagle (quatre chiens/sexe/groupe) soumis à une étude de cinq semaines. Dans chaque groupe, un animal de chaque sexe a bénéficié d'une période de récupération de quatre semaines. Les chiens ont été nourris trois fois par jour. Des vomissements occasionnels ont été observés chez tous les groupes étudiés, de même que chez les animaux témoins. Une réduction de la numération plaquettaire moyenne, statistiquement non significative et indépendante de la dose (de 27 % chez les mâles et 41 % chez les femelles) a été observée à la fin de la période de traitement de 5 semaines chez les animaux ayant reçu 120 ou 240 mg/kg/j. Une augmentation sporadique (d'environ 1,5 à 2 fois) de la phosphatase alcaline et des transaminases a été notée chez certains des animaux traités. Aucun signe de précipitation n'a été observé dans la vésicule biliaire.

Dans une autre étude de cinq semaines, des doses de ceftriaxone de 200 ou 400 mg/kg/j ont été administrées par voie intraveineuse à des groupes de deux beagles mâles et deux beagles femelles. Un précipité a été observé dans la bile de trois des quatre chiens qui ont été sacrifiés à la fin du traitement, mais non dans celle 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 (lequel avait reçu 400 mg/kg/j) avait mangé peu après chaque injection. L'analyse a montré que les précipités contenaient de la ceftriaxone (0,32 à 0,57 mcmol/mg) et du calcium (0,25 à 0,47 mcmol/mg). La concentration biliaire de calcium était légèrement plus faible chez les chiens traités (0,30 à 0,37 mg/mL) que chez les chiens témoins (0,38 à 0,39 mg/mL).

Afin de vérifier s'il existe un lien entre la formation de précipité et les habitudes alimentaires, on a administré, 3 heures avant l'autopsie, des doses i.v. uniques de 200 ou de 450 mg/kg de ceftriaxone à des beagles. Alors que des précipités biliaires ont été observés chez tous les animaux ayant reçu le médicament après un jeûne de 24 heures, ceux qui avaient été nourris immédiatement avant ou après l'injection n'en présentaient aucun. Le volume de la bile et la concentration de calcium dans la vésicule étaient presque deux fois plus élevés chez les chiens privés de nourriture que chez les chiens nourris, et la concentration de ceftriaxone dans la vésicule biliaire (exclusion faite des précipités), plus de cinq fois supérieure.

*In vitro*, le mélange à 37 °C de bile de chiens à jeun et d'un volume égal d'une solution de ceftriaxone à 10 % ou à 5 % diluée dans du sérum de chien entraîne la formation d'un précipité en moins de 10 et 24 heures respectivement. Toutefois, la reprise de cette expérience avec des chiens nourris ne donne lieu à la formation d'aucun précipité, même avec une solution de ceftriaxone à 10 %.

D'autres études à long terme menées chez le beagle ont montré que l'administration intraveineuse de doses de ceftriaxone de 60, 120 ou 240 mg/kg/j pendant 5 semaines à des chiens (trois par sexe et par dose) nourris trois fois par jour n'est associée à la formation d'aucun précipité biliaire. Par contre, l'administration du produit pendant 13 semaines dans les mêmes conditions que celles de l'étude précédente de 5 semaines a entraîné la formation de précipités biliaires chez les trois mâles et chez deux des trois femelles ayant reçu 240 mg/kg/j. Presque tous ces précipités ont disparu de la vésicule biliaire après la période de récupération de 5 semaines. Aucun précipité ne s'est formé dans la vésicule biliaire des chiens ayant reçu 120 mg/kg/j ou moins.

## **Babouin**

Dans le cadre d'une étude de 29 jours sur la toxicité de la ceftriaxone, des groupes de quatre babouins (deux animaux par sexe et par groupe) ont reçu des doses intraveineuses de 0, 25, 150 ou 400 mg/kg/j. De fréquents cas de diarrhée ont été observés chez les animaux traités, ainsi que quelques vomissements occasionnels. Les animaux ayant reçu la dose de 400 mg/kg/j ont présenté une hausse statistiquement significative de la N-acétylglucosaminidase urinaire. Une augmentation statistiquement significative de l'urée plasmatique a également été observée dans ce groupe, mais les valeurs sont demeurées dans les limites de la normale. Aucune modification histologique reliée à la dose n'a été observée, non plus que de précipité dans la vésicule biliaire.

Pendant 26 semaines, des groupes de babouins (trois animaux/sexe/dose) ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse à raison de 0, 30, 150, 400 ou 700 mg/kg/j. Des vomissements et des selles molles ou de la diarrhée ont été observés au début de l'étude, en particulier chez les groupes ayant reçu 150 mg/kg/j ou plus. Vers la fin de l'étude, une sclérose des veines ayant servi à l'injection a été constatée chez les animaux ayant reçu les doses de 400 ou 700 mg/kg/j. Les autres manifestations associées au traitement, observées chez certains des animaux du groupe ayant reçu la dose de 700 mg/kg/j, sont les suivantes : léthargie, diminution de l'activité, pâleur de la muqueuse buccale ou de la face, apathie et aspect voûté, enfoncement des yeux dans les orbites, plaies corporelles, tremblements, perte de poids, déshydratation, odeur corporelle douceâtre. Les variations hématologiques associées au traitement sont entre autres une chute de la numération plaquettaire, surtout chez les femelles (jusqu'à 51 %), une augmentation sporadique du nombre de réticulocytes et une prolongation temporaire du temps de coagulation. Ayant diminué, mais de moins de 15 % chez les animaux ayant reçu la dose

la plus élevée au début de l'étude, l'hématocrite, l'hémoglobine et la numération érythrocytaire sont en grande partie retournés à la normale à la fin de l'étude. À la 4<sup>e</sup> semaine, les valeurs moyennes de la SGPT (ALT sérique) étaient 2 à 3 fois plus élevées chez tous les mâles traités, mais elles sont retournées à la normale par la suite. L'état d'un mâle du groupe ayant reçu la dose la plus élevée s'est détérioré graduellement, aussi l'animal — qui présentait des signes d'urémie — a-t-il été sacrifié au bout de 20 semaines. Quant aux autres animaux, ils ont tous été autopsiés après 26 semaines de traitement. Le poids absolu des reins a augmenté de 12 % chez les femelles ayant reçu la dose de 400 mg/kg/j et de 38 % et 42 % respectivement chez les mâles et les femelles des groupes à 700 mg/kg/j. Les animaux des groupes auxquels on a administré les doses de 150, 400 ou 700 mg/kg/j ont présenté une néphropathie. Celle-ci était minime chez les animaux ayant reçu 150 mg/kg/j (pigments granuleux brun verdâtre dans l'épithélium tubulaire en voie de régénération). Sa gravité allait de minime à modérée chez les animaux ayant reçu l'une des deux doses les plus élevées, ces derniers présentant une nécrose et des microlithes accompagnés d'une régénération des tubules rénaux. Secondairement à cette néphropathie, quatre animaux ont présenté une atrophie du thymus et deux autres, une réduction de la cellularité de la moelle osseuse. La vésicule biliaire des babouins ayant reçu 30 ou 150 mg/kg/j ne contenait aucun précipité. Par contre, des dépôts mous ou granuleux ont été observés dans celle de certains babouins ayant reçu 400 ou 700 mg/kg/j.

Des cholélithes microscopiques et/ou du matériel amorphe ont également été notés dans la lumière de la vésicule biliaire chez la plupart des mâles des groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées.

#### *Études sur la fécondité et la reproduction*

Des groupes de rats Sprague-Dawley (22/sexe/dose) ont reçu des doses de ceftriaxone de 0, 100, 350 ou 700 mg/kg/j administrées par voie intraveineuse. Les mâles ont reçu le produit pendant l'accouplement ainsi que durant les 60 jours ou plus qui l'ont précédé. Les femelles l'ont reçu au moins 14 jours durant avant l'accouplement, puis pendant toute la durée de la gestation et de l'allaitement. Douze femelles par groupe ont mis bas de manière naturelle, tandis que les autres ont subi une césarienne. La copulation, la fécondation et la gestation n'ont pas été perturbées par le traitement, par contre le cæcum des rats de tous les groupes traités avait tendance à être hypertrophié.

Aucun effet indésirable n'a été observé sur le nombre de corps jaunes ou leur proportion relative, sur le nombre d'implantations ou sur le taux de résorption et le poids des fœtus. Les fœtus des animaux témoins et des animaux traités ne présentaient aucune anomalie viscérale ni squelettique.

Aucun effet indésirable n'a été observé au cours de la période d'allaitement chez les rates qui ont mis bas naturellement, ni sur le nombre d'implantations ou 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 était normal, de même que pendant toute la durée de l'allaitement. L'aspect général, le comportement et la fonction sensorielle de toute la progéniture étaient normaux durant la période d'allaitement ainsi qu'à l'autopsie.

#### *Études sur le pouvoir tératogène*

##### *Souris*

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

Le nombre de souriceaux ayant 14 côtes était beaucoup plus élevé (18 petits d'une même portée) chez les groupes ayant été sacrifiés le 19<sup>e</sup> jour que chez le groupe témoin (2 petits). Chez les groupes ayant mis bas normalement, le pourcentage de résorptions par implantation a eu tendance à augmenter en fonction de la dose et s'établissait comme suit : 6,5 %, 10,5 %, 11,1 % et 17,8 % dans le groupe ayant respectivement reçu 0, 100, 250 et 625 mg/kg/j. Le poids corporel des souriceaux a augmenté de manière uniforme durant l'allaitement. Aucun signe d'effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé, si ce n'est un cas d'exencéphalie chez un petit dont la mère avait reçu la dose la plus faible.

## Rat

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

Aucune des mères n'est décédée durant la gestation ou l'allaitement. Nulle différence associée à la dose n'a été observée entre le groupe témoin et les groupes traités relativement à la taille moyenne des portées, le taux moyen de résorptions et le poids moyen des fœtus. Le médicament n'a provoqué aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique chez les fœtus.

## Lapin

Des groupes de 7 à 12 lapines ont reçu des doses de ceftriaxone de 0, 20 ou 100 mg/kg/j par voie intraveineuse du 7<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de la gestation. Le médicament a été mal toléré, comme en témoignent les taux de décès de 50 % et de 30 % constatés dans les groupes ayant reçu la dose élevée et la dose faible respectivement. La plupart des lapines ont eu de la diarrhée (forte chez toutes celles qui ont reçu la dose élevée). Tous les animaux ayant reçu la forte dose ont présenté des saignements vaginaux. Le médicament a entraîné une hausse significative du taux de résorptions, soit 100 % des implantations à la posologie élevée et 50,6 % à la faible posologie. L'examen des fœtus ayant survécu (soit ceux du groupe à faible dose) n'a révélé aucun signe d'effet tératogène imputable au médicament.

## Singe

Des doses de ceftriaxone de 100 mg/kg/j ont été administrées par voie intraveineuse à 10 singes cynomolgus (groupe A) du 21<sup>e</sup> au 31<sup>e</sup> jour de la gestation, et à 9 autres (groupe B) du 32<sup>e</sup> au 45<sup>e</sup> jour de la gestation. Un groupe témoin constitué de 9 animaux a reçu l'excipient du 21<sup>e</sup> au 45<sup>e</sup> jour de la gestation. Une césarienne a été pratiquée au jour 100 ± 1 de la gestation, afin de vérifier si les fœtus, qui ont été examinés sur-le-champ, présentaient des anomalies.

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

### *Étude périnatale et postnatale*

Des groupes de 20 rates Sprague-Dawley ont reçu des doses de ceftriaxone de 0, 100, 350 ou 700 mg/kg/j, administrées par voie intraveineuse du 17<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'à la fin de la période d'allaitement. Toutes les femelles ont mis bas naturellement.

Aucun décès n'a été constaté chez les mères. Le gain pondéral et la consommation de nourriture ont légèrement diminué au cours de la gestation de l'ensemble des rates traitées, mais non durant l'allaitement. La mise bas s'est déroulée sans problème. Une hypertrophie du cæcum de toutes les mères traitées a été observée à l'autopsie. Le nombre moyen d'implantations ainsi que le nombre de fœtus vivants ou morts à la naissance étaient similaires chez tous les groupes. Le médicament n'a pas eu d'incidence sur la viabilité, le poids corporel, l'aspect, le comportement et la fonction sensorielle des nouveau-nés, et aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique notable n'a été observée.

Aucun effet notable n'a été constaté sur le poids corporel moyen au cours de la période d'observation de 8 semaines faisant suite au sevrage, non plus que sur le comportement émotionnel, les capacités d'apprentissage, la fécondité et la performance de reproduction de la génération F<sub>1</sub>.

## Études sur le pouvoir mutagène

La ceftriaxone n'a induit aucune mutation jusqu'à concurrence de 100 ng/plaque dans le test de Ames, effectué avec ou sans activation métabolique (homogénat de foie de rat) sur diverses souches de *Salmonella typhimurium*. En concentrations plus élevées, la ceftriaxone a eu un effet bactéricide sur ces souches.

Dans le cadre d'un test du micronoyau, des doses de ceftriaxone de 18, 84 ou 420 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse à des groupes de 3 souris/sexe/dose, 30 et 6 heures avant leur sacrifice. Aucune augmentation du nombre de micronoyaux attribuable au médicament n'a été observée. Par conséquent, dans les conditions ayant prévalu au cours de ces essais, la ceftriaxone ne provoque ni bris de chromosomes, ni non-disjonction mitotique dans les cellules de la moelle osseuse des souris.

Dans une troisième étude, des lymphoblastes issus de lymphocytes du sang périphérique humain ont été exposés *in vitro* à de la ceftriaxone en concentrations de 0,2, 2 ou 20 mg/mL de milieu de culture pendant 24 heures. Les deux premières concentrations n'ont produit aucune augmentation des aberrations chromosomiques. Quant à la concentration la plus élevée, son effet n'a pu être évalué, car elle s'est révélée cytotoxique.

## Autres études

### Études sur la tolérance

#### Voie intramusculaire

Des rates albinos ont reçu 0,2 mL d'une solution aqueuse de ceftriaxone fraîchement préparée, laquelle a été administrée par injection dans le muscle fémoral droit. Vingt-quatre heures après l'administration de ce traitement, la SGOT accusait une hausse de 44 % chez les rates ayant reçu la solution à 199 mg/mL, et de 58 % chez celles ayant reçu la solution à 289 mg/mL.

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu des injections de 0,1 ou de 1 mL d'une solution de ceftriaxone (diluée dans de l'eau ordinaire ou distillée) à faible concentration (10 mg/mL) ou à forte concentration (600 mg ajoutés à 1,7 mL d'eau) dans le muscle spinal. L'injection de 0,1 mL de la solution diluée n'a pas provoqué plus d'irritation que l'excipient. Cependant, à en juger d'après l'enflure, l'œdème, l'hémorragie et la nécrose qui en ont résulté, l'injection de 0,1 mL de la solution concentrée et l'injection de 1 mL de chacune des solutions ont provoqué une irritation musculaire importante, dont la gravité semblait dépendre à la fois de la dose et du volume administrés.

L'injection intramusculaire d'une dose de ceftriaxone de 100 mg/kg (sous forme de solution à 100 mg/mL) a entraîné une augmentation de la SGOT de 400 % chez un chien et de 47 % chez un autre. Une légère douleur a accompagné l'injection chez chacun des animaux.

#### Voie intraveineuse

L'incubation d'une solution aqueuse de ceftriaxone à 100 mg/mL diluée 1 fois, 3 fois ou 7 fois dans une solution physiologique saline avec du sang entier (de chien) citraté n'a provoqué aucune hémolyse au bout de 5 minutes.

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

Des chiens ont reçu 0,4 mL/kg d'une solution aqueuse de ceftriaxone à 10 mg/mL, administrée à raison de 1,25 mL/min sous forme de perfusion intraveineuse. La recherche d'hémoglobine dans le plasma, effectuée immédiatement avant la perfusion et une minute après n'a fait ressortir aucune hémolyse visible. L'examen macroscopique du point d'injection 24 heures après l'administration du produit n'a révélé aucune irritation veineuse. Dans une autre étude menée chez le chien, les animaux ont reçu une perfusion intraveineuse de ceftriaxone diluée à 40 mg/mL dans du dextrose à 5 %, laquelle a été administrée à la même vitesse que précédemment, jusqu'à ce que la dose atteignît 16 mg/kg (soit 0,4 mL/kg). Aucune hémolyse notable ni irritation veineuse n'ont été observées.



## Voie intrathécale

Du liquide céphalorachidien, prélevé chez des beagles suisses (3 mL chez un animal et 2 mL chez les 7 autres d'un groupe de 4 mâles et 4 femelles) anesthésiés au pentobarbital, été remplacé par une solution de ceftriaxone (100 mg/mL) ou par une solution physiologique saline isotonique. À 3 mL, la substitution s'est révélée trop toxique. L'injection de 2 mL de ceftriaxone a quant à elle produit une dépression respiratoire immédiate, suivie d'une apnée temporaire (2 à 3 minutes), d'une tachycardie importante, d'un opisthotonos et de convulsions tétaniques. Passé 24 heures, les chiens présentaient toujours des convulsions ainsi que des troubles du système nerveux central, et le LCR contenait une quantité accrue de protéines, de mononucléaires et de polynucléaires. Le cerveau était normal à l'autopsie, mais on a observé une dilatation et un œdème de l'espace sous-arachnoïdien, lequel présentait une infiltration de leucocytes polynucléaires. Aucune anomalie n'a été observée chez les chiens témoins, qui n'ont reçu que du soluté physiologique salin.

## *Néphrotoxicité*

Des groupes de lapins mâles (trois par dose) ont reçu une injection unique de 100, 200 ou 400 mg/kg de ceftriaxone par voie sous-cutanée. Aucune modification rénale associée au traitement n'a été observée, mais on a constaté une perte pondérale de 4 % à 5 % du poids corporel.

Une autre étude menée chez le lapin a comparé la ceftriaxone à la céphaloridine et à la céfoxitine, administrées en doses uniques de 30, 300 ou 1000 mg/kg. Une nécrose focale ou multifocale de l'épithélium des tubes rénaux a été observée chez les lapins ayant reçu la dose de 1000 mg/kg.

L'ampleur de ladite nécrose était tantôt légère, tantôt modérée.

## **17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE**

1. <sup>Pr</sup>ROCEPHIN<sup>MD</sup> (poudre stérile pour solution, 0.25 g/fiole et 1 g/fiole), numéro de contrôle de la présentation : 134328, Monographie de produit, Hoffman-LaRoche Limitée. 9 février 2010.
2. <sup>Pr</sup>CEFTRIAZONE SODIQUE POUR INJECTION (poudre stérile pour injection, 1 g/fiole et 10 g/fiole), numéro de contrôle de la présentation : 246728, Monographie de produit, Teva Canada Limitée. 26 mai 2021.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### **Pr Ceftriaxone pour injection**

(ceftriaxone sodique)

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

#### **Pourquoi utilise-t-on la Ceftriaxone pour injection ?**

La Ceftriaxone pour injection est utilisée pour traiter les infections :

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

Elle est également employée pour :

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

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

#### **Comment la Ceftriaxone pour injection agit-elle ?**

La Ceftriaxone pour injection 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 pour injection ?**

Ingrédient médicamenteux : ceftriaxone sodique

Ingrédients non médicamenteux : aucun

#### **La Ceftriaxone pour injection se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

- Fioles de 10 mL ou 15 mL contenant de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalant à 0,5 g de ceftriaxone. Conditionnement en boîtes de 25 fioles ou de 10 fioles.

- Fioles de 10 mL ou 15 mL contenant de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalent à 1 g de ceftriaxone. Conditionnement en boîtes de 25 fioles ou de 10 fioles.
- Fioles de 20 mL contenant de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalent à 2 g de ceftriaxone. Conditionnement en boîtes de 10 fioles.
- Les flacons grand format pour pharmacie de 100 mL contiennent de la ceftriaxone sodique équivalent à 10 grammes de ceftriaxone présentée en conditionnement individuel.
- Le « grand format pour pharmacie » SmartPak<sup>MD</sup> de 100 grammes contient de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalent à 100 grammes de ceftriaxone.

**N'utilisez pas la Ceftriaxone pour injection dans les cas suivants :**

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

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

- 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 :**

**Surinfections**

Si de nouveaux symptômes apparaissent pendant le traitement par la Ceftriaxone pour injection, 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 pour injection, 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 utiliser la Ceftriaxone pour injection :

- La Ceftriaxone pour injection 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 pour injection doit être utilisée exactement selon les directives.
- Le mésusage ou l'utilisation excessive de Ceftriaxone pour injection 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 pour injection n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.
- Ce médicament ne doit pas être partagé avec quiconque.

### Dose habituelle

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

### Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Ceftriaxone pour injection, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la Ceftriaxone pour injection ?

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

Effets secondaires possibles :

Courants :

- diarrhée
- douleur ou sensibilité au point d'injection

Peu courants :

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

- troubles de la coordination

Rares :

- douleur gastrique et crampes d'estomac
- flatulence
- brûlures d'estomac
- brûlure de la langue
- saignement de nez

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

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Colite à Clostridium difficile (inflammation intestinale) : Diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur ou sensibilité abdominale			✓
Troubles rénaux : Douleur abdominale ou dorsale, modifications des urines, confusion, fatigue, battements cardiaques irréguliers, nausées, essoufflement, enflure, faiblesse		✓	
Troubles hépatiques : Douleur abdominale, urines foncées, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse)		✓	
Palpitations		✓	
Plaies dans la bouche		✓	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : Saignements, contusions (bleus), fatigue, faiblesse		✓	
Réactions cutanées graves (pouvant toucher d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Enflure ou rougeur des yeux ou du visage</li> <li>• Symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, enflure des glandes, toux</li> <li>• Essoufflement, douleur thoracique ou malaise</li> </ul>			✓
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 fournit pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

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

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

### **Pour en savoir plus sur la Ceftriaxone pour injection :**

- 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>); le site Web de Fresenius Kabi Canada (<http://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou en composant le 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée

165 Galaxy Blvd, bureau 100

Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 15 mai 2023