

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Comprenant les renseignements sur le médicament destinés aux patients

Pr CEFTRIAZONE POUR INJECTION (ceftriaxone sodique)

Injectable (poudre stérile)

250 mg, 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^{MD}

USP

Antibiotique

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

Date de préparation : 28 novembre 2018

N° de contrôle de la présentation : 220665

Pr CEFTRIAXONE POUR INJECTION

(ceftriaxone sodique)

MODE D'ACTION

Des études *in vitro* indiquent que l'effet bactéricide de la ceftriaxone résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. Dans le cas de *E. coli*, la ceftriaxone a montré une grande affinité pour les PBP (protéines fixatrices de pénicilline) 1a et 3 et une affinité moyenne pour les PBP 1b et 2. Dans le cas de *H. influenzae*, la plus grande affinité s'est exercée à l'endroit des PBP 4 et 5. L'affinité de liaison à la PBP 4 était 35 fois supérieure à l'affinité pour la PBP 3, 10 fois supérieure à l'affinité pour la PBP 2 et environ 100 fois supérieure à l'affinité pour la PBP 1. Les modifications morphologiques qui découlent de cette liaison comprennent la formation de filaments ou l'épaississement des cloisons et des parois cellulaires et, finalement, la lyse de la bactérie.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Traitement des infections suivantes 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) sans complications 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 microorganismes 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, des échantillons doivent être prélevés pour culture et identification du ou des microorganisme(s) responsable(s) de l'infection afin que le traitement approprié puisse être instauré.

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

CONTRE-INDICATIONS

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

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

La Ceftriaxone pour injection est contre-indiquée chez les nouveau-nés (âgés de ≤ 28 jours) s'ils ont (ou auront vraisemblablement) besoin d'un traitement avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris des perfusions continues contenant du calcium, comme une nutrition parentérale, en raison du risque de précipitation de la ceftriaxone avec les sels de calcium (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, RÉACTIONS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES et PHARMACOLOGIE).

MISES EN GARDE

Hypersensibilité

L'administration de la Ceftriaxone pour injection 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 de β -lactamines a été amplement documentée et elle peut se manifester chez jusqu'à 10 % des patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline. La survenue de toute réaction allergique impose l'arrêt de l'administration de la Ceftriaxone pour injection et l'instauration d'un traitement approprié (voir CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

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 sodique. 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 sodique souvent ou pendant longtemps bénéficieraient d'une surveillance périodique des signes et des symptômes d'anémie hémolytique, notamment par une mesure des paramètres hématologiques ou des anticorps induits par le médicament, dans les cas appropriés (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

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 mégacôlon toxique ou de perforation du côlon, consécutifs à l'administration de tout antibactérien. L'infection à *C. difficile* a déjà été signalée plus de deux mois après l'administration d'antibactériens.

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

Une fois que le diagnostic d'infection à *C. difficile* est soupçonné ou confirmé, il faut entreprendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers se résolvent habituellement après l'arrêt de l'antibiothérapie non dirigée contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, il y a lieu d'envisager une prise en charge 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 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

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. Il y a aussi risque de précipitation 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 sodique et de solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium telles que pour la nutrition parentérale dans un tube de raccord en Y, est à proscrire. Cependant, chez des patients autres que des nouveau-nés, on peut administrer la Ceftriaxone pour injection et des solutions contenant du calcium de façon séquentielle à condition que les tubulures de perfusion soient rincées à fond avec un liquide compatible entre les perfusions. Les résultats d'études *in vitro* menées avec le plasma d'adultes et le plasma de nouveau-nés tiré du sang du cordon ombilical ont démontré que le risque de précipitation de la ceftriaxone avec les sels de calcium est plus élevé chez les nouveau-nés (voir CONTRE-INDICATIONS, RÉACTIONS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE).

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

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

trouble de la vésicule biliaire ou chez ceux qui présentent les anomalies échographiques mentionnées ci-dessus. On ne connaît pas les effets d'un trouble de la vésicule biliaire préexistant.

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

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

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

Sensibilité/Résistance

Émergence de bactéries résistantes

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

PRÉCAUTIONS

Généralités

Des variations dans le temps de Quick (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES) et une hypoprothrombinémie se sont produites, quoique rarement, chez des patients traités par la ceftriaxone sodique. Pour les patients chez qui la synthèse de la vitamine K est entravée ou chez qui les réserves en vitamine K sont faibles (p. ex. dans les cas d'affection hépatique chronique ou de malnutrition), il peut être nécessaire de surveiller les paramètres d'hématologie et de coagulation durant le traitement 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 de microorganismes non sensibles et de microorganismes initialement sensibles au médicament. Au cours d'essais cliniques, l'émergence de microorganismes résistants durant le traitement par la ceftriaxone sodique a été observée chez 6 % des 94 patients infectés par *P. aeruginosa*, 33 % des 3 patients infectés par des espèces de *Citrobacter* et 10 % des 10 patients infectés par des espèces de *Enterobacter*. En cas de surinfection, interrompre l'administration et prendre les mesures qui s'imposent.

La Ceftriaxone pour injection doit être administrée avec précaution chez les personnes ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, particulièrement de colite.

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 la ceftriaxone sodique, administrée en monothérapie, soit néphrotoxique.

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

Interactions

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Nouveau-nés

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

Personnes âgées

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

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La ceftriaxone peut interférer avec les déterminations de glucose dans l'urine effectuées à l'aide du test de réduction du cuivre ([†]Clinitest), mais non avec celles effectuées à l'aide du test utilisant la glucose-oxydase (^ΣDiastix ou [§]Tes-Tape). De rares patients traités par ceftriaxone sodique sont de faux positifs selon le test de Coombs. Dans le cas de la ceftriaxone sodique, comme avec les autres antibiotiques, les résultats des tests pour la galactosémie peuvent être faussement positifs.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les essais cliniques sur la ceftriaxone sodique et l'expérience postcommercialisation ont montré les réactions indésirables suivantes :

Manifestations 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 pour de plus amples renseignements sur l'anémie hémolytique); granulopénie (rapports de postcommercialisation). On a aussi rapporté des cas isolés d'agranulocytose (< 500/mm³), pour la plupart après 10 jours de traitement et une dose totale de 20 g ou plus.

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

[†]Clinitest - Marque déposée de Bayer Aktiengesellschaft.

^ΣDiastix - Marque déposée de Bayer Inc.

[§]Tes-Tape - Marque déposée d'Eli Lilly Canada, Inc.

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 %)^a, induration et sensibilité (1 à 2 %); réactions phlébitiques (0,1 à 1 %); thrombophlébite (< 0,1 %).

Anomalies dans les valeurs biologiques

Hématologiques : 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 %). (Voir PRÉCAUTIONS pour de plus amples renseignements sur les variations dans le temps de Quick.)

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

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

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

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

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

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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. Une concentration sérique excessive de ceftriaxone ne peut pas être réduite par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Le traitement devrait être symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La Ceftriaxone pour injection peut être administrée par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire après la 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.

Posologie

Adultes

Type d'infection	Voie d'administration	Dose	Fréquence	Dose quotidienne totale
Infections moyennes et graves	intraveineuse ou	1 ou 2 g	aux 24 h	1 ou 2 g
	intramusculaire	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 devrait pas dépasser 4 g.				
Gonorrhée sans complications	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 devrait 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 devrait pas dépasser 4 g.				

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

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

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

Insuffisance rénale et/ou hépatique : en cas d'insuffisance rénale bénigne ou modérée, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie si la fonction hépatique n'est pas réduite. Dans les cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations sériques de ceftriaxone. La posologie quotidienne doit être limitée à 2 g ou moins. Chez les patients présentant une dysfonction hépatique, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie si la fonction rénale n'est pas réduite. En cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique cliniquement importante, surveiller de près les concentrations sériques de ceftriaxone à intervalles réguliers. S'il y a signe d'accumulation, réduire la posologie en conséquence.

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 à 1 % de lidocaïne.

Injection intraveineuse (bolus) : La solution reconstituée doit être administrée sur une période d'environ 5 minutes. Si le raccord distal d'une trousse à injection intraveineuse est utilisé, interrompre l'écoulement du liquide primaire, injecter la solution de Ceftriaxone 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 : Les solutions de Ceftriaxone pour injection ne doivent pas être mélangées avec des aminosides, ni être administrées au même endroit pour éviter les risques d'incompatibilité chimique. Des rapports d'incompatibilité physique entre la ceftriaxone et la vancomycine, l'amsacrine ou le fluconazole ont été documentés.

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

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Élimination des seringues et autres objets pointus ou tranchants

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

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

Élimination de médicaments inutilisés ou expirés

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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

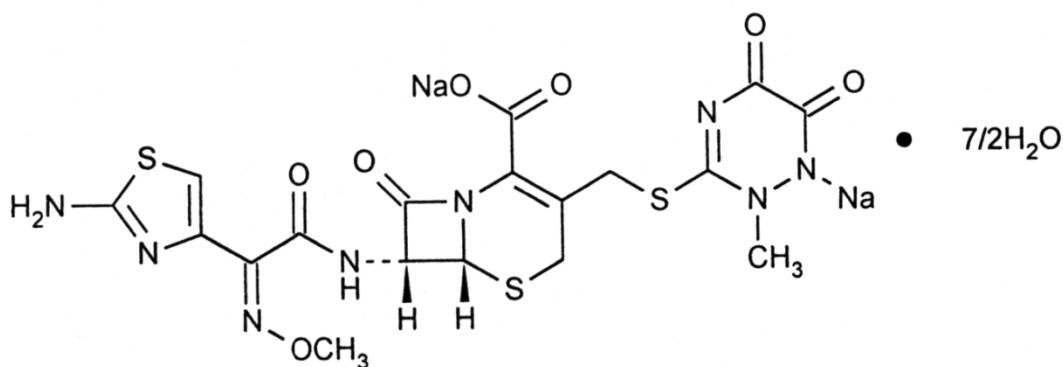
Nom propre : ceftriaxone sodique

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, 72-(Z)-(O-méthylloxime), sel disodique, sesquaterhydrate.

Formule moléculaire : $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3,5H_2O$

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 solvants courants.

Composition

Les poches SmartPak^{MD} 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.

RECONSTITUTION

FIOLES

Pour administration intramusculaire

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

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

Reconstituer de la façon suivante :

Tableau de reconstitution (Intramusculaire) - Volume ordinaire*

Format de la fiole	Volume à ajouter à la fiole (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration moyenne approximative (g/mL)
0,25 g	0,9	1	0,25
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 (i.m.) - Volume réduit*

Format de la fiole	Volume à ajouter à la fiole (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration moyenne approximative (g/mL)
0,25 g	Non recommandé pour cette quantité		
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 usage intramusculaire ni les solutions contenant de la lidocaïne ou de l'eau bactériostatique pour injection.

Pour administration intraveineuse

Reconstituer uniquement avec de l'eau stérile pour injection.

Reconstituer de la façon suivante :

Tableau de reconstitution (Intraveineuse)**

Format de la fiole	Volume à ajouter à la fiole (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration moyenne approximative (g/mL)
0,25 g	2,4	2,5	0,1
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 y ajoutant l'une des « solutions pour perfusion intraveineuse » énumérées ci-après.

Solutions pour perfusion intraveineuse

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

Reconstitution du contenu du flacon grand format pour pharmacie pour la préparation des solutions pour perfusion intraveineuse

On ne doit perforer le bouchon du flacon grand format pour pharmacie qu'une seule fois après reconstitution en prenant soin d'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 flacon grand format pour pharmacie

Format du flacon	Volume à ajouter au flacon (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration moyenne approximative (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 solution non utilisée dans un délai de 8 heures.

DIRECTIVES D'UTILISATION DU CONDITIONNEMENT GRAND FORMAT SMARTPAK^{MD} POUR PHARMACIE :

Ne pas administrer directement. L'utilisation du grand format pour pharmacie est réservée au service d'admixture 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 solvant ou le diluant au grand format pour pharmacie.

Instructions concernant la reconstitution : Effectuer un examen visuel du conditionnement externe (papier d'aluminium naturel) pour vérifier s'il est endommagé. **SI L'OPERCULE D'ÉTANCHÉITÉ (SCEAU) EST BRISÉ OU ENDOMMAGÉ, NE PAS OUVRIR L'EMBALLAGE EXTERNE. LA STÉRILITÉ DE LA SURFACE DE LA POCHE INTERNE POURRAIT ÊTRE COMPROMISE. JETER LES DEUX EMBALLAGES IMMÉDIATEMENT. NE PAS UTILISER LA POCHE 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 LA POCHE 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 la poche 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 la poche 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^{MD} pour pharmacie.
2. Relier l'extrémité d'entrée (pointe en place) du tube à l'orifice de transfert du grand format SmartPak^{MD} pour pharmacie.
3. Inverser la pompe pour transférer l'eau stérile pour injection dans le grand format SmartPak^{MD} pour pharmacie.
4. Une fois le transfert d'eau stérile pour injection terminé, retirer la pointe de la poche 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^{MD} pour pharmacie.
6. Au moyen de la pompe, faire circuler le médicament reconstitué dans le tube et le grand format SmartPak^{MD} 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^{MD} pour pharmacie et la remplacer par l'adaptateur de remplissage de seringue.
8. Suspendre la poche 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^{MD} 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^{MD} 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 LA POCHE 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^{MD} pour pharmacie

Format de la poche SmartPak ^{MD}	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 :

Dévisser le bouchon fileté transparent 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.

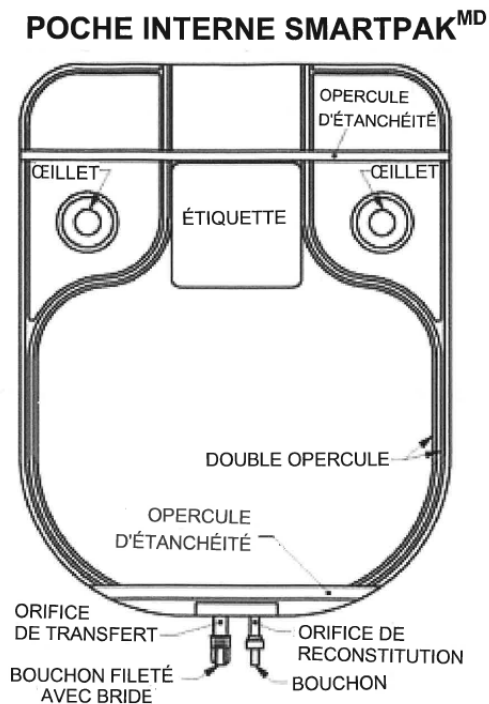
Tout médicament parentéral doit, avant son administration, être examiné visuellement afin d'en vérifier la limpidité et pour déceler la présence de toute particule, d'une coloration anormale et

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.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

PROCÉDURE DE RECONSTITUTION ET DISTRIBUTION DU GRAND FORMAT SMARTPAK^{MD} 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"> 1. Tirer sur le bouchon translucide de l'orifice de reconstitution pour l'enlever. 2. Introduire un nouveau dispositif de transfert pour la reconstitution. 3. Ajouter le volume approprié d'eau stérile 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mélanger en douceur soit en faisant recirculer dans la tubulure ou en soulevant la poche 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dévisser le bouchon transparent de l'orifice de transfert. 2. Insérer un nouveau dispositif de transfert. 3. Transférer une dose dans la seringue vide stérile. 4. Étiqueter correctement

PHASE DE RECONSTITUTION	PHASE DE MÉLANGE	PHASE DE DISTRIBUTION
<p>pour injection.</p> <p>4. 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.</p> <p>5. Consulter le feuillet d'emballage pour de plus amples renseignements.</p>	<p>2. Vérifier pour déceler la présence de particules, fuites ou coloration anormale (jaune foncé ou brune).</p> <p>3. Si l'inspection révèle une anomalie, jeter la poche immédiatement.</p> <p>4. Si la vérification ne révèle aucune anomalie, suspendre la poche par les œillets.</p> <p>5. Consulter le feuillet d'emballage pour plus amples renseignements.</p>	<p>les seringues.</p> <p>5. Consulter le feuillet d'emballage pour de plus amples renseignements.</p>

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

La poudre stérile de Ceftriaxone pour Injection (ceftriaxone sodique) doit être entreposée à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C) et protégée de la lumière.

Solutions reconstituées - Stabilité et recommandations de conservation

1. Pour administration intramusculaire
Les solutions doivent être reconstituées immédiatement avant d'être utilisées. Si un entreposage s'impose, elles doivent être réfrigérées (entre 2 °C et 8 °C) et utilisées dans un délai de 48 heures.
2. Pour l'injection de bolus intraveineux (sans autre dilution)
Les solutions reconstituées doivent être administrées dans un délai de 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante et dans un délai de 72 heures si elles sont réfrigérées (entre 2 °C et 8 °C).
3. Pour la perfusion intraveineuse.
Les solutions diluées doivent être administrées dans un délai de 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante.
 - a) Les solutions qui sont diluées soit dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable, soit dans du dextrose à 5 % injectable doivent être administrées dans un délai de 72 heures si elles sont réfrigérées (entre 2 °C et 8 °C).
 - b) Les solutions qui sont diluées dans un mélange de dextrose et de chlorure de sodium injectables ne doivent pas être mises au réfrigérateur, car il y a incompatibilité physique lorsque ces solutions sont réfrigérées.
4. Prolongation du temps de conservation des mélanges intraveineux

Même si les mélanges intraveineux peuvent souvent être physiquement et chimiquement stables pendant de longues périodes, **POUR DES RAISONS D'ORDRE MICROBIOLOGIQUE, ON RECOMMANDE HABITUELLEMENT DE LES UTILISER DANS UN DÉLAI MAXIMAL DE 24 HEURES LORSQU'ILS SONT CONSERVÉS À LA TEMPÉRATURE AMBIANTE OU DE 72 HEURES LORSQU'ILS SONT RÉFRIGÉRÉS** (entre 2 °C et 8 °C). Les hôpitaux et les établissements qui ont un programme reconnu de préparation des additifs aux solutions 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 à 0,9 % injectable ou du dextrose à 5 % injectable, à des concentrations de 3 mg/mL à 40 mg/mL, lorsque ces mélanges sont conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans des contenants à perfusion en chlorure de polyvinyle.

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

5. Congélation des solutions pour perfusion intraveineuse.

Les hôpitaux et les établissements qui ont un programme reconnu de préparation des additifs aux solutions 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.

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

Les solutions congelées devraient être décongelées dans le 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 devraient ensuite être administrées dans un délai de 24 heures lorsqu'elles sont conservées à la température ambiante ou dans un délai de 7 jours lorsqu'elles sont réfrigérées (entre 2 °C et 8 °C).

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

pour usage parentéral avant leur administration pour repérer la présence de particules ou tout changement de couleur.

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

Stabilité du contenu reconstitué des poches SmartPak^{MD}

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.

Stabilité des seringues remplies

Dans les situations où le médicament a été reconstitué à 100 mg/mL avec de l'eau stérile pour injection et transféré dans des seringues de plastique BD^{MD} vides, mais qu'il n'est pas immédiatement administré au patient, les seringues de plastique BD^{MD} peuvent alors être entreposées dans les conditions suivantes :

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

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.

Incompatibilité

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

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

La Ceftriaxone pour injection ne doit pas être ajoutée aux produits sanguins, aux hydrolysats de protéines ni aux acides aminés.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

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

- 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^{MD} de 100 grammes contient de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalant à 100 grammes de ceftriaxone.

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de la ceftriaxone contre divers microorganismes gram positif et gram négatif est présentée au Tableau 1.

SmartPak^{MD} Marque de commerce de Samson Medical Technologies, L.L.C utilisée sous licence par Fresenius Kabi Canada Ltée.

BD^{MD} est une marque de commerce, propriété de Becton, Dickinson and Company.

Tableau 1
Pourcentage cumulatif des isolats cliniques inhibés à
≤ concentrations indiquées de ceftriaxone (mg/L)*

Microorganismes (n ^{bre} d'isolats)	0,0078	0,016	0,031	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128
Aérobies gram négatif															
<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							
Genre <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	
<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
Aérobies gram positif															
<i>Staphylococcus aureus</i> (34)										15	85	91			97

Microorganismes (n ^{bre} 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>Staphylococcus epidermidis</i> (22)								9	23	36	50	68	82	95	
<i>Streptococcus agalacticae</i> (25)			48	96	100										
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (88)	26	39	55	80	90	100									
<i>Streptococcus pyogenes</i> (15)		100													
Anaérobies gram négatif															
Genre <i>Bacteroides</i> (56)							2	4	5	13	29	55	71	84	91
Genre <i>Fusobacterium</i> (8)							13			25	38			50	63
Anaérobies gram positif															
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 10³ à 10⁶ cellules/mL.

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

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

Le rapport CMB/CMI pour un groupe sélectionné d'agents pathogènes est présenté au Tableau 2.

Tableau 2
Rapport CMB/CMI de la ceftriaxone
pour des isolats sensibles sélectionnés aléatoirement

Microorganismes (n ^{bre} 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 s'est révélé dépendant de la souche étudiée. Des augmentations de la taille des inoculats de 10^3 à 10^5 UFC/mL ont exercé un effet minime, voire nul, sur la CMI ou la CMB pour un certain nombre de souches bactériennes, y compris les souches productrices de bêta-lactamases. En revanche, une augmentation du centuple de la taille des inoculats, de 10^5 à 10^7 UFC/mL a donné lieu à des augmentations selon un facteur de 8 à 533 des CMI et selon un facteur > 32 à 4 267 fois les CMB dans le cas de *P. aeruginosa*, *S. marcescens* et *P. vulgaris*, et à des augmentations par des facteurs de 125 à 8 333 des CMI et de > 8 à 8 333 des CMB pour les souches productrices de bêta-lactamases. Le fait de décupler la taille des inoculats de 10^7 à 10^8 UFC/mL a été accompagné d'augmentations par des facteurs de 64 à 1 000 des CMI dans le cas de *S. marcescens* et de *P. vulgaris*.

Les effets du pH entre 6 et 8 sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3
Effet du pH sur l'activité *in vitro* de la ceftriaxone

Microorganismes (n ^{bre} 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 à l'infusion de cœur
Inoculum : 10⁶ cellules/mL

Les CMI des souches de *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* et *S. marcescens* de laboratoire se sont révélées semblables, à une dilution près, lors des mesures effectuées dans les milieux suivants : gélose nutritive, gélose DST, milieu antibiotique n° 1 et gélose de Mueller-Hinton. Pour *P. aeruginosa*, par contre, la ceftriaxone a manifesté une activité 2 à 8 fois plus grande dans la gélose nutritive que dans les autres milieux.

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

Tableau 4
Effet du sérum sur la CMI et la CMB de la ceftriaxone (mg/L)

Microorganismes (n ^{bre} 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

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

Tableau 5

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

¹ Pen : substrat de pénicilline principalement; Cépha : substrat de céphalosporine principalement; Les deux : les deux types.

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

³ À médiation plasmidique.

⁴ Induit avec la céphalothine.

Développement de la résistance

Le développement de la résistance à l'endroit de la ceftriaxone a fait l'objet d'études *in vitro* avec huit souches de *E. coli*. Les valeurs de CMI ont été calculées avant puis après cinq passages à des doses sublétales de ceftriaxone. Comme l'illustre le Tableau 6, les augmentations de la résistance à l'endroit de la ceftriaxone ont augmenté selon un facteur allant de 2 à $\geq 1\ 024$.

Tableau 6
Effet de cinq passages dans des milieux renfermant de la ceftriaxone sur la sensibilité des souches d'*E. coli* sensibles et résistantes aux bêta-lactamines

Souches	CMI (mg/mL)		Augmentation de la CMI (facteur)	Sensibilité originale aux bêta-lactamines	
	Prétransfert	Post-transfert		Céfazoline	Ampicilline
NIHJ	0,1	0,2	2	S ¹	S
IW431	0,025	0,39	16	S	S
IU586	0,05	0,2	4	S	R ² (C) ³
IW432	0,1	25	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	≥ 1 024	R	R) ⁴

¹ S = Sensible

² R = Résistant

³ (C) = Résistance à médiation chromosomique

⁴ (R) = Résistance à médiation plasmidique R

Interaction avec d'autres antibiotiques

L'administration concomitante de la ceftriaxone et d'autres aminosides a donné lieu à des effets synergiques (c.-à-d. une augmentation minimum du quadruple des CMI des deux antibiotiques) à l'endroit de nombreuses souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Streptococcus faecalis in vitro* (Tableau 7), même lorsque les agents pathogènes étaient résistants à chacun des antibiotiques indépendamment. L'administration concomitante de ceftriaxone et de céfoxitine a donné lieu soit à une synergie ou à un antagonisme, selon le genre et la souche (Tableau 8).

Lors d'études *in vivo*, la synergie a été très rarement observée dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa* avec la gentamicine (aucune souche sur huit à des rapports ceftriaxone:aminoside de 1:1 ou de 1:8), la tobramycine (une souche sur huit à 1:1 et 0 souche sur 8 à 1:8) et l'amikacine (aucune souche sur six à 1:1 et deux souches sur six à 1:8). Aucune synergie n'a été observée dans le cas de *S. faecalis* avec la gentamicine ou l'amikacine. Un antagonisme entre la ceftriaxone et la céfoxitine a été observé avec cinq souches de *Pseudomonas aeruginosa* sur cinq.

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

Aminosides	Microorganismes	Sensibilité	N ^{bre} de souches	Nombre ^d (%) de souches au rapport ceftriaxone:aminoside indiqué	
				Synergie au rapport optimum	Synergie au rapport 8:1
Gentamicine	<i>P. aeruginosa</i>	sens.*	20	17(85)	11(55)
	<i>P. aeruginosa</i>	résis. ^a	7	3(43)	1(14)
	<i>P. aeruginosa</i>	résis. ^b	6	3(50)	0
	<i>P. aeruginosa</i>	résis. ^c	3	2(67)	0
	<i>S. faecalis</i>	résis. ^b	1	-	0
	<i>S. faecalis</i>	résis. ^c	9	-	09(100)
	<i>E. coli</i>	sens.	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	sens.	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	sens.	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	sens.	2	-	0
	<i>Prot. morganii</i>	sens.	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	sens.	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	sens.	2	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	sens.	1	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	résis. ^a	2	-	0
	<i>S. marcescens</i>	sens.	3	-	2(67)
<i>Staph. aureus</i>	sens.	2	-	0	
Tobramycine	<i>P. aeruginosa</i>	sens.	20	15(75)	5(25)
	<i>P. aeruginosa</i>	résis. ^a	10	9(90)	9(20)
	<i>P. aeruginosa</i>	résis. ^b	6	4(67)	0
	<i>S. faecalis</i>	résis. ^b	1	-	0
	<i>S. faecalis</i>	résis. ^c	9	-	9(100)
	<i>E. coli</i>	sens.	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	sens.	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	sens.	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	sens.	1	-	0
	<i>Prot. morganii</i>	sens.	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	sens.	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	sens.	2	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	sens.	3	-	0
	<i>S. marcescens</i>	sens.	1	-	0
	<i>S. marcescens</i>	résis. ^b	2	-	0
	<i>Staph. aureus</i>	sens.	1	-	0
Amikacine	<i>P. aeruginosa</i>	sens.	23	16(70)	13(57)
	<i>P. aeruginosa</i>	résis. ^a	13	11(85)	6(46)
	<i>E. coli</i>	sens.	3	-	0
	<i>S. typhimurium</i>	sens.	2	-	0
	<i>Prot. mirabilis</i>	sens.	1	-	0
	<i>Prot. vulgaris</i>	sens.	2	-	0
	<i>Prot. morganii</i>	sens.	1	-	0
	<i>Prot. rettgeri</i>	sens.	1	-	0
	<i>Klebs. pneum.</i>	sens.	2	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	sens.	1	-	0
	<i>Ent. cloacae</i>	résis. ^a	2	-	0

Aminosides	Microorganismes	Sensibilité	N ^{bre} de souches	Nombre ^d (%) de souches au rapport ceftriaxone:aminoside indiqué	
				Synergie au rapport optimum	Synergie au rapport 8:1
	<i>S. marcescens</i>	sens.	3	-	0
	<i>Staph. aureus</i>	sens.	2	-	0

sens* Les agents pathogènes ont été classés selon qu'ils manifestaient une sensibilité ou une sensibilité intermédiaire à l'endroit des deux antibiotiques. Pour la ceftriaxone, cela correspondait à ≤ 50 mg/L; pour la gentamicine, $\leq 6,3$ mg/L; pour la tobramycine, $\leq 6,3$ mg/L et pour l'amikacine, $\leq 2,5$ mg/L.

a Le (les) agent(s) pathogène(s) était (étaient) résistant(s) à la ceftriaxone.

b Le (les) agent(s) pathogène(s) était (étaient) résistant(s) à l'aminoside étudié.

c Le (les) agent(s) pathogène(s) était (étaient) résistant(s) à la ceftriaxone et à l'aminoside étudié.

d Le nombre de souches ne correspond pas nécessairement au nombre total de souches testées. Cela est dû au fait qu'aucune interaction n'a été observée pour certaines souches.

- Absence de données.

Tableau 8
Interaction *in vitro* entre la ceftriaxone et la céfoxitine

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

* Le nombre de souches ne correspond pas nécessairement au nombre total de souches testées. Cela est dû au fait qu'aucune interaction n'a été observée pour certaines souches.

Antibiogramme

Les antibiogrammes standards par méthode des disques (méthode de Kirby-Bauer modifiée) à l'aide du disque de ceftriaxone sodique à 30 mcg et par méthode de dilution doivent être interprétés selon les critères prescrits au Tableau 9.

Tableau 9

	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

Lors de tests *in vitro*, la ceftriaxone s'est révélée active contre certaines souches qui se révèlent résistantes lorsque d'autres disques de bêta-lactamines sont utilisés. Il est donc recommandé de

n'utiliser que le disque de ceftriaxone sodique (renfermant 30 mcg de ceftriaxone) lors des tests d'antibiogramme. De même, le disque de ceftriaxone sodique ne doit pas servir pour les tests d'antibiogramme relatifs à d'autres céphalosporines.

Le diamètre des zones produit par un disque de 30 mcg de ceftriaxone et les CMI déterminées par la méthode de dilution de la ceftriaxone pour les souches de référence recommandées sont présentés au Tableau 10.

Tableau 10

Souches de référence	Diamètre des zones	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

Les antibiogrammes réalisés par méthode des disques ou par méthode de dilution pourraient ne pas convenir au genre *Pseudomonas* en raison de l'obtention de faux résultats de sensibilité selon une incidence de 40 et de 31 pour cent respectivement.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

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

- 1) le cœur, la circulation sanguine ou le système nerveux autonome chez le chien anesthésié ou non anesthésié, chez le chat anesthésié et chez le rat naturellement hypertendu conscient;
- 2) la respiration chez le chien non anesthésié, chez le chat anesthésié et chez le lapin conscient;
- 3) les voies digestives chez la souris;
- 4) le système nerveux central chez la souris et le rat.

Chez le rat (au cours de la diurèse induite par l'administration d'un soluté physiologique) et chez le chien, la ceftriaxone, à raison d'une dose maximale de 300 mg/kg, n'a influé aucunement sur l'excrétion urinaire, sauf dans le cas d'une étude où de la rétention sodique chez une souche de rats a été observée (rapport d'élimination Na/K de 1,1 à 1,4).

Lors des études sur les interactions médicamenteuses chez le rat, la ceftriaxone, administrée à des doses de 200 mg/kg, a potentialisé l'activité immunosuppressive de la dexaméthasone et de la cyclophosphamide, alors qu'elle s'est opposée à l'activité diurétique du furosémide. Chez la souris traitée par leptazol, la ceftriaxone, administrée par voie sous-cutanée à des doses de 200 mg/kg, a considérablement réduit l'activité anticonvulsivante de doses de 6 mg/kg de

diazépam par voie intrapéritonéale, mais pas les doses de 0,75, de 1,5 ou de 3 mg/kg de ce dernier par voie intrapéritonéale.

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

L'administration par voie intraveineuse de ceftriaxone à des groupes de chiens à raison de doses de 150 ou de 400 mg/kg/jour a occasionné la formation de structures concrétionnées grumeleuses et parfois coagulées au niveau de la vésicule biliaire. Les structures concrétionnées consistaient principalement en un sel de calcium de ceftriaxone (voir TOXICOLOGIE).

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique

Un certain nombre d'abréviations et de termes standards ont été utilisés dans toute cette section. Ils sont présentés et définis dans le court lexique qui suit :

C	-	concentration plasmatique (max - maximum, min - minimum, moy – état d'équilibre moyen)
ASC	-	aire sous la courbe plasmatique concentration/temps
Cl _p	-	clairance systémique (plasmatique)
Cl _R	-	clairance rénale
V _d (β)	-	volume de distribution
t _{1/2} (β)	-	demi-vie d'élimination
fu	-	fraction de la dose excrétée dans l'urine
T	-	médicament total (lié et non lié au médicament libre)
F	-	médicament libre ou non lié
accumulation (rapport)	-	le rapport entre la concentration plasmatique minimum à l'état d'équilibre 12 heures après la dernière dose et la concentration plasmatique minimum 12 heures après la première dose
accumulation prévue (rapport)	-	calculée en relation avec le t _{1/2} (β)
unités de concentration	-	mg/L équivaut à mcg/mL

La pharmacocinétique de la ceftriaxone se distingue comme suit : (1) fixation saturable aux protéines du plasma à l'intérieur de l'éventail thérapeutique (la fraction libre de ceftriaxone demeurant relativement constante à environ 5 à 10 pour cent avec des concentrations plasmatiques de ceftriaxone inférieures à 200 mcg g/mL et passant à environ 40 pour cent avec une concentration de 650 mcg g/mL), (2) aucune sécrétion active par les tubules rénaux, et (3) élimination rénale d'environ 55 pour cent et excrétion par les voies biliaires d'environ 45 pour cent.

La fixation de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques dépend de la concentration totale de médicament. Les fractions libres de ceftriaxone à des concentrations totales de ceftriaxone de 4 à 68, de 94 à 188 et de 653 mcg g/mL sont respectivement de 4 à 5, de 8 et de 42 pour cent. Par

conséquent, la pharmacocinétique de la ceftriaxone plasmatique totale est non linéaire. Ce qui se manifeste par une augmentation moins que proportionnelle au niveau de l'aire sous la courbe $[ASC^T_{(0-\infty)}]$ lors de l'augmentation de la dose et par des augmentations dose-dépendantes du volume de distribution $[V_d^T(\beta)]$, de la clairance plasmatique systémique (CI^T_p) et de la clairance rénale (CI^T_R) . En revanche, la pharmacocinétique de la ceftriaxone libre est linéaire.

La clairance rénale de la ceftriaxone libre est légèrement inférieure au taux de filtration glomérulaire. Le probénécide n'influe pas sur la clairance de la ceftriaxone. À des doses de 500 mg ou plus, la clairance rénale, basée sur la ceftriaxone totale (CI^T_R) , diminue avec le temps. Par contre, la clairance rénale basée sur la ceftriaxone libre (CI^F_R) reste relativement constante dans le temps, peu importe la dose. Ce phénomène est attribuable à une fixation plus grande de la ceftriaxone aux protéines à mesure que les concentrations plasmatiques diminuent durant l'élimination.

Après l'administration d'une seule dose intraveineuse de ceftriaxone marquée au ^{14}C à deux sujets de sexe masculin (âgés de 23 et 27 ans), le profil suivant a été observé au chapitre de l'excrétion urinaire et fécale de la radioactivité :

Tableau 11

Intervalle de temps (h)	Pourcentage de la radioactivité totale administrée		
	Urine	Selles	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

L'excrétion de la radioactivité a été complète après 100 heures, 90 pour cent de la dose ayant été excrétés dans l'urine au cours des 48 premières heures. Quatre-vingt-douze pour cent de la radioactivité récupérée dans l'urine et environ dix pour cent de la radioactivité récupérée dans les selles étaient sous forme de ceftriaxone inchangée. Des concentrations relativement élevées de ceftriaxone inchangée s'observent dans la bile. Cela pourrait suggérer que la ceftriaxone est inactivée par la flore intestinale plutôt que par le foie.

Après l'administration de plusieurs doses, la fraction de ceftriaxone excrétée sous forme inchangée dans l'urine (f_u) et la demi-vie d'élimination terminale $[t_{1/2}(\beta)]$ restent inchangées, peu importe la dose. Par contre, l'aire sous la courbe (ASC^T) diminue de 12 et de 15 pour cent et le volume de distribution $[V_d^T(\beta)]$ et la clairance plasmatique systémique (CI^T_p) augmentent de 14 et de 20 pour cent et de 12 et de 15 pour cent après plusieurs doses de 1 000 et de 2 000 mg administrées à 12 heures d'intervalle, respectivement. Ces paramètres ne sont pas modifiés par l'administration de doses multiples de 500 mg à 12 heures d'intervalle. Les changements observés avec les doses supérieures sont peut-être dus au mode de fixation non linéaire de la ceftriaxone aux protéines du plasma.

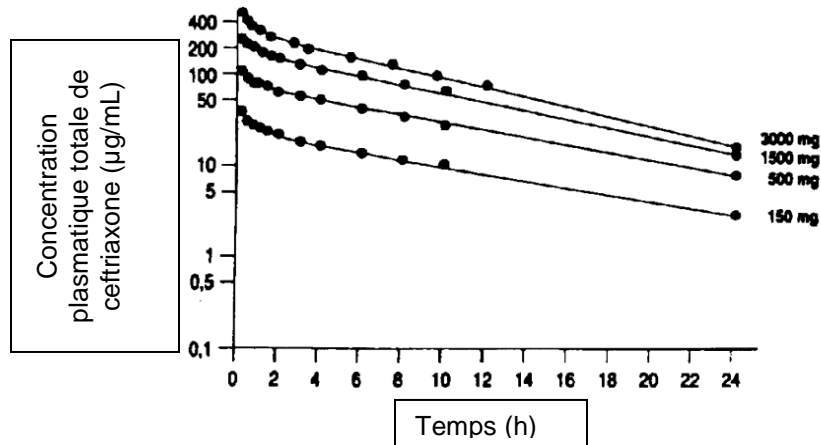
Administration intraveineuse

Injection en bolus sur 5 minutes

Dose simple

La ceftriaxone, reconstituée avec du sérum physiologique, a été administrée par injection en doses simples sous forme de bolus en 5 minutes à six volontaires de sexe masculin en bonne santé (âge moyen : 25 ans), à raison de quatre doses, soit 150, 500, 1 500 et 3 000 mg. Le profil concentration/temps plasmatique de la ceftriaxone totale pour chacune des doses chez un sujet représentatif est illustré à la Figure 12. Les profils concentration totale du médicament/temps ont chacun pu être décrits au moyen d'une équation biexponentielle.

Figure 1
Profils de concentration plasmatique totale de ceftriaxone/temps après des injections de doses simples en bolus



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, 1 500 et 3 000 mg. Les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone pour divers intervalles de collection sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12
Concentrations urinaires de ceftriaxone après des injections de doses simples en bolus

Intervalle de temps (h)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)*		
	Dose (mg)		
	150	500	1 500
0 à 2	189 ± 89	894 ± 421	3 483 ± 951
2 à 4	113 ± 64	453 ± 249	1 530 ± 680
4 à 6	102 ± 40	360 ± 119	1 093 ± 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 n'ont pas été rapportées pour la dose de 3 000 mg.

Divers paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés et leurs valeurs moyennes sont présentées au Tableau 13.

Tableau 13
Pharmacocinétique de la ceftriaxone après des injections de doses simples en bolus

Paramètres pharmacocinétiques	Dose (mg)			
	150	500	1 500	3 000
$ASC_{(0-\infty)}^T$ (mcg • h/mL)	268 ± 52	846 ± 179	1 980 ± 376	2 725 ± 293
$ASC_{(0-\infty)}^F$ (mcg • h/mL)	10,1 ± 2	35,6 ± 8,5	106 ± 16	196,6 ± 22,7
Cl_p^T (mL/min)*	9,7 ± 2	10,2 ± 21	13 ± 2,6	18,5 ± 2,1
Cl_p^F (mL/min)*	262 ± 47	253 ± 52	249 ± 36	258 ± 31
Cl_R^T (mL/min)**	6,5 ± 1,3	8,2 ± 1,1	13,2 ± 1,1	33 ± 2,6
Cl_R^F (mL/min)**	169 ± 29	174 ± 33	165 ± 28	189 ± 48
$V_d^T(\beta)$ (L)	7 ± 0,5	6,7 ± 1,1	8,6 ± 0,8	12,7 ± 0,9
$t_{1/2}^T$ (β) (heure)*	8,6 ± 1,7	7,7 ± 1,2	7,8 ± 1	8 ± 0,7
$t_{1/2}^F$ (β) (heure)*	8,6 ± 1,6	7,6 ± 1,2	7,6 ± 1	7,8 ± 0,3

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

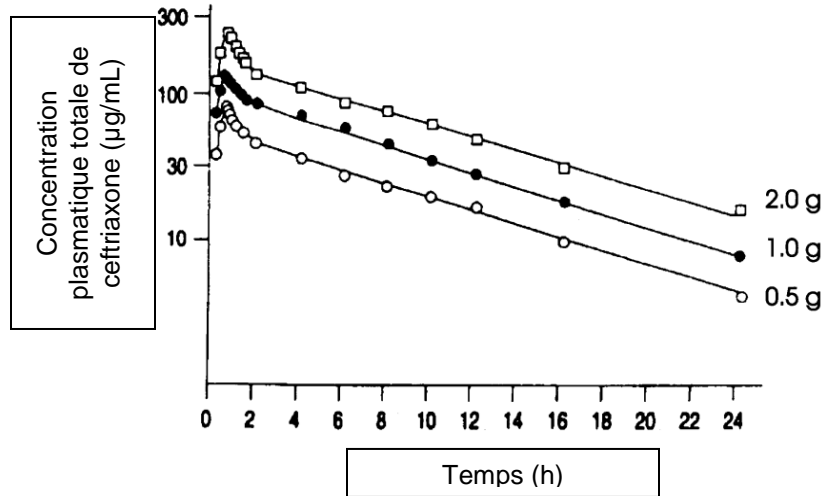
** 0 à 2 h pour les doses de 150, 500, 1 500 mg et 0 à 1 h pour la dose de 3 000 mg

Perfusion en 30 minutes

Dose simple

Une dose simple de ceftriaxone dans 100 mL de sérum physiologique a été administrée en perfusions à débit constant en 30 minutes à douze volontaires normaux (dix hommes et deux femmes, âgés en moyenne de 35 ans) à raison de trois doses, soit 500, 1 000 et 2 000 mg. Le profil concentration/temps plasmatique moyen de la ceftriaxone totale pour chaque dose est présenté à la Figure 2. Les profils concentration totale du médicament/temps ont été biphasiques et coïncidaient avec un modèle linéaire à deux compartiments.

Figure 2
Profil concentration plasmatique totale de ceftriaxone/temps moyen après des perfusions de doses simples



Les taux moyens de médicament inchangé récupéré dans l'urine en 48 heures ont été de 41 ± 8 , 39 ± 5 et 43 ± 10 pour cent pour les doses de 500, 1 000 et 2 000 mg, respectivement. Les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone pour divers intervalles de collection sont présentées au Tableau 14.

Tableau 14
Concentrations urinaires de ceftriaxone après des perfusions de doses simples

Intervalle de temps (h)	Concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone (mcg/mL)		
	Dose (mg)		
	500	1 000	2 000
0 à 2	526 ± 303	995 ± 734	$2\ 692 \pm 1\ 403$
2 à 4	366 ± 203	855 ± 615	$1\ 976 \pm 1\ 047$
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

Un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés et leurs valeurs moyennes sont présentées au Tableau 15.

Tableau 15
Pharmacocinétique de la ceftriaxone après des perfusions de doses simples

Paramètres pharmacocinétiques	Dose (mg)		
	500	1 000	2 000
$ASC_{(0-\infty)}^T$ (mcg • h/mL)	551 ± 91	1 006 ± 118	1 703 ± 203
$V_d^T(\beta)$ (L)	8,8 ± 1,22	9,2 ± 1,05	10,3 ± 1,01
$t_{1/2}^T$ (β) (heure)	6,5 ± 0,72	6,2 ± 0,76	5,9 ± 0,69
Cl_p^T (mL/min)	15,5 ± 2,4	16,8 ± 2,1	19,8 ± 2,5
Cl_R^T (mL/min) (0 – 2 h)	7,3 ± 1,3	9 ± 1,6	15,3 ± 3,9

Doses multiples

Sept doses de 500, 1 000 ou 2 000 mg de ceftriaxone ont été administrées à 12 heures d'intervalle à des volontaires normaux en perfusions à débit constant sur des périodes de 30 minutes. Les doses de 500 et de 1 000 mg ont chacune été administrées à douze hommes (âgés en moyenne de 29 et 31 ans, respectivement) et les doses de 2 000 mg, à onze hommes et une femme (âgés en moyenne de 33 ans). Les valeurs plasmatiques totales de C_{max} , C_{min} et C_{moy} de la ceftriaxone sont présentées au Tableau 16.

Tableau 16
Valeurs de ceftriaxone C_{max} , C_{min} et C_{moy} après des perfusions de doses multiples

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

Les concentrations plasmatiques de médicament sont parvenues à l'état d'équilibre au jour 4. L'accumulation de ceftriaxone dans le plasma après les doses de 500, 1 000 et 2 000 mg, a été de 35, 20 et 21 pour cent, respectivement. L'accumulation prévue a été de 40 pour cent.

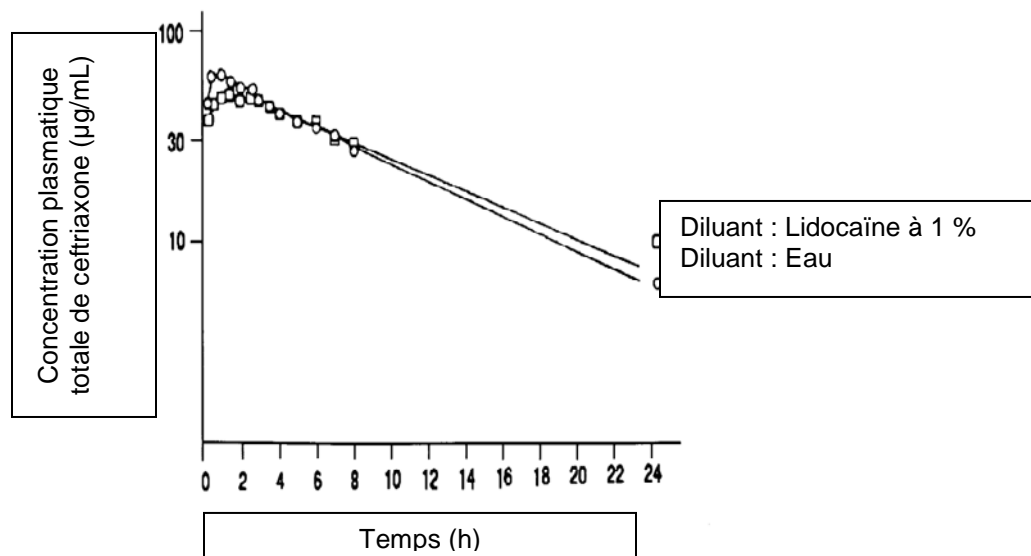
Administration intramusculaire

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

Dose simple

La ceftriaxone, reconstituée soit avec de l'eau soit avec de la lidocaïne à 1 %, a été administrée par voie intramusculaire en doses simples de 500 mg à six volontaires normaux de sexe masculin (âgés en moyenne de 36 ans). Le profil concentration plasmatique totale/temps moyen de la ceftriaxone est présenté pour chaque diluant à la Figure 3.

Figure 3
Profil concentration plasmatique totale/temps moyen de ceftriaxone après
des doses intramusculaires simples



En 72 heures, 225 ± 40 et 229 ± 26 mg de ceftriaxone inchangée ont été récupérés dans l'urine après l'administration des préparations à base d'eau et de lidocaïne à 1 %, respectivement. Les concentrations urinaires moyennes de ceftriaxone pour divers intervalles de collection sont présentées au Tableau 17.

Tableau 17
Concentrations urinaires de ceftriaxone après
une seule dose intramusculaire de 500 mg

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

Un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés et leurs valeurs moyennes sont présentées au Tableau 18. Aucune différence significative n'a été observée entre les paramètres pharmacocinétiques moyens des deux préparations.

Tableau 18
Pharmacocinétique de la ceftriaxone après
l'administration d'une seule dose intramusculaire 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
$t^T_{1/2}(\beta)$ (heure)	8,5 ± 0,7	8,4 ± 0,5
Cl^T_R (0 à 8 h) (mL/min)	6,9 ± 0,5	6,6 ± 0,5

Doses multiples

Sept doses de 500 ou de 1 000 mg de ceftriaxone, reconstituées avec de la lidocaïne à 1 % ont été administrées par voie intramusculaire à 12 heures d'intervalle à 12 volontaires en bonne santé (dix hommes et deux femmes, âgés en moyenne de 36 ans). Les valeurs plasmatiques totales de C_{\max} , C_{\min} et C_{moy} de la ceftriaxone sont présentées au Tableau 19.

Tableau 19
Valeurs plasmatiques totales de C_{\max} , C_{\min} et C_{moy} après
plusieurs doses intramusculaires

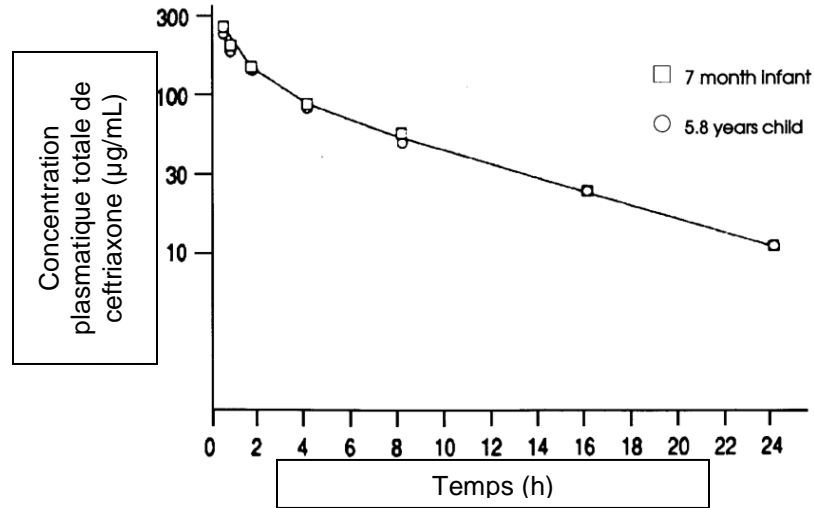
Dose (mg)	C_{\max} (mcg /mL)	C_{\min} (mcg /mL)	C_{moy} (mcg /mL)
500 Première dose	49 ± 11	16 ± 5	--
500 Dernière dose	65 ± 8	24 ± 6	46 ± 6
1 000 Première dose	81 ± 12	29 ± 7	--
1 000 Dernière dose	114 ± 16	39 ± 8	70 ± 10

Les concentrations plasmatiques 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 minimum 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 1 000 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

Le profil concentration plasmatique totale de ceftriaxone/temps représentatif pour un nourrisson (de sept mois) et pour un enfant (de 5,8 ans) ayant reçu chacun une dose simple de 50 mg/kg de ceftriaxone par voie intraveineuse en l'espace de 5 minutes est présenté à la Figure 4.

Figure 4
Profil concentration plasmatique totale de ceftriaxone/temps après
des injections intraveineuses de doses simples
chez un nourrisson et chez un enfant



Un sommaire des changements pharmacocinétiques de la ceftriaxone liés à l'âge est présenté au Tableau 20. Les fonctions rénale et hépatique ont été normales pour l'âge sur la base des résultats d'analyses de laboratoires cliniques chez ces sujets. La ceftriaxone sodique a été administrée par voie intraveineuse en bolus en l'espace de 2 à 5 minutes ou en perfusion de 30 minutes. Les changements liés à l'âge pour ce qui est de la demi-vie semblent dépendre de la fluctuation de la clairance systémique.

Tableau 20

Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± É.-T.) sur la base des concentrations plasmatiques totales de ceftriaxone à divers âges

Sujets et maladie sous-jacente	n	Posologie moyenne de ceftriaxone (mg/kg)	Âge	$t_{1/2}(\beta)$ (h)	$V_d^T(\beta)$ (L/kg)	Cl^T_p (mL/min/kg)	fu (%)
NOUVEAU-NÉS Syndrome de détresse respiratoire (20)*, méningite ou bactériémie (4)*	24	50	1 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
NOURRISSONS 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
ENFANTS 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
ADULTES Volontaires en bonne santé	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
SUJETS ÂGÉS Volontaires en bonne santé	9	14 ou 27	50 à 74 a	8,3 ± 2,2	0,15 ± 0,02	0,23 ± 0,07	39 ± 11
Volontaires en bonne santé (1)*, bronchite (10)*	11	14 (1)* ou 24 (10)*	75 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 fonctionnellement anéphriques (six hommes et six femmes, âgés en moyenne de 54 ans, ayant une clairance de la créatinine ≤ 10 mL/min) ont reçu des doses simples de 150, 500 et 1 500 mg de ceftriaxone sodique par voie intraveineuse en 5 minutes. Dix patients sur douze ont présenté des valeurs de clairance non rénale du médicament libre semblables à celles des sujets en bonne santé. Les paramètres pharmacocinétiques de ces dix patients sont présentés au Tableau 21. De légères augmentations des demi-vies d'élimination moyenne ont été observées en comparaison avec des sujets normaux.

Tableau 21

Paramètres pharmacocinétiques	150 mg (n = 4)	500 mg (n = 2)	1 500 mg (n = 4)
$t_{1/2}^T(\beta)$ (h)	12,4 \pm 1,8	7,7, 10,3	11,8 \pm 2,4
$t_{1/2}^F(\beta)$ (h)	12,1 \pm 1,8	7,4, 10	9,1 \pm 1
$V_d^T(\beta)$ (L)	9,9 \pm 1,9	9,7, 12,6	13 \pm 2,3
$V_d^F(\beta)$ (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

Deux des patients ont présenté une baisse de leurs valeurs de clairance non rénale, évoquant une atteinte de la voie d'élimination biliaire que n'avaient pas mis au jour les épreuves de fonction hépatique standards. Les paramètres pharmacocinétiques pour ces deux patients sont présentés au Tableau 22. Des prolongations plus marquées de leur demi-vie d'élimination ont été observées, de même que des baisses de la clairance corporelle totale.

Tableau 22

Paramètres pharmacocinétiques	500 mg (n = 2)
$t_{1/2}^T(\beta)$ (h)	20, 34,8
$t_{1/2}^F(\beta)$ (h)	18,4, 32
$V_d^T(\beta)$ (L)	9,5, 13,3
$V_d^F(\beta)$ (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 éliminé la ceftriaxone et l'hémodialyse n'a pas été très efficace en ce sens non plus.

Effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la ceftriaxone totale a été étudiée chez huit patients atteints de maladie hépatique (cinq hommes et trois femmes, âgés en moyenne de 46 ans) après une dose intraveineuse simple de 1 000 mg. La demi-vie de la ceftriaxone s'est révélée dans les limites établies pour les sujets normaux, indépendamment du type de maladie hépatique. Chez les deux sujets qui souffraient de cirrhose décompensée avec ascite, l'aire sous la courbe a diminué et la clairance corporelle totale de même que le volume de distribution ont significativement augmenté (Tableau 23). Chez les six patients restants, ces paramètres ont été semblables à la normale.

Tableau 23

Maladie hépatique (n)	Stéatose hépatique (2), cirrhose hépatique compensée (2), fibrose hépatique (1), atteinte hépatique avec cholestase intrahépatique (1)	Cirrhose hépatique décompensée avec ascite (2)
<u>Paramètres pharmacocinétiques</u>		
ASC ^T _(0-∞) (mcg • h/mL)	1 160 ± 217	597 ± 49
Cl ^T _p (mL/min)	14,9 ± 3,2	28,1 ± 2,3
V _d ^T (β) (L)	10,9 ± 0,8	21,9 ± 3,7
t ^T _{1/2} (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 pénétration de la ceftriaxone dans le liquide de phlyctène est rapide. Les paramètres pharmacocinétiques pertinents pour la ceftriaxone totale dans le plasma et le liquide de phlyctène sont présentés au Tableau 24. L'élimination de la ceftriaxone dans le liquide de phlyctène est légèrement plus lente que dans le plasma.

Tableau 24
Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et dans le liquide de phlyctène

Sujets (volontaires en bonne santé)			Posologie (mg)	Voie	Plasma		Liquide de phlyctènes			
n	Sexe	Âge (ans)			ASC ^T (mcg·h/mL)	t ^T _{1/2} (h)	C _{max} (mcg/mL)	C _{min} (mcg/mL)	ASC ^T (mcg·h/mL)	t ^T _{1/2} (h)
6	H	21-37	<u>Dose simple</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> 1 000 q 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 q 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 (âgés 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 nourrissons (3,1 à 9,8 mois) ont reçu une dose de 75 mg/kg, par injection intraveineuse en l'espace de cinq minutes. Les patients pédiatriques souffraient de méningite ou de ventriculite bactériennes. En moyenne, trois heures après l'administration, les concentrations moyennes de ceftriaxone dans le liquide céphalorachidien (LCR) étaient de 4,5 ± 3,5 et de 6 ± 3,9 mcg/mL après les doses de 50 et de 75 mg/kg de ceftriaxone, respectivement.

La ceftriaxone sodique a été administrée en injections intramusculaires simples à 108 patients qui souffraient de méningite purulente. Les patients ont été répartis en trois groupes selon la dose. Les doses moyennes (± É.-T.) administrées aux trois groupes ont été de 21 ± 2,6, 36 ± 2,4 et 52 ± 1,1 mg/kg. Soixante-deux patients étaient âgés de dix jours à deux ans, 18 étaient âgés de deux à neuf ans, neuf avaient entre 10 et 19 ans et 19 avaient entre 20 et 83 ans. Le groupe était composé de 61 sujets de sexe masculin et de 47 sujets de sexe féminin. Les concentrations de ceftriaxone dans le LCR ont été plus faibles que les concentrations sériques. Les concentrations moyennes de ceftriaxone à différents moments sont présentées au Tableau 25. On a fait une distinction entre les résultats obtenus dans les cas de méningite purulente selon que les tests bactériologiques étaient positifs ou négatifs.

À des doses égales ou supérieures à 35 mg/kg, les concentrations moyennes de ceftriaxone dans le LCR sont demeurées supérieures à 2 mcg/mL pendant les 24 heures suivant l'injection intramusculaire simple.

Tableau 25
Concentrations de ceftriaxone dans le LCR après injection intramusculaire
chez 108 patients

Culture du LCR	Dose de ceftriaxone mg/kg (n ^{bre} de patients)	Concentration de ceftriaxone dans le LCR (mcg/mL) (n ^{bre} de dosages)			
		Heure 2	Heure 6	Heure 12	Heure 24
Positive	21 ± 2,6 (23)	3,7 ± 1,78 (13)	3,17 ± 1,34 (13)	2,44 ± 1,33 (13)	1,7 ± 1,52 (6)
	36 ± 2,4 (14)	3,36 ± 2,36 (6)	5,72 ± 3,25 (10)	2,68 ± 2,59 (7)	2,25 ± 1,54 (11)
	52 ± 1,1 (49)	5,66 ± 2,6 (16)	6,8 ± 1,76 (26)	5,62 ± 6,48 (4)	2,65 ± 1,67 (18)
Négative	41,7 (22)	2,94 ± 4,48 (5)	3,21 ± 2,25 (10)	4,55 ± 7,35 (5)	1,64 ± 1,45 (18)

Bile hépatique

Les concentrations de ceftriaxone ont été mesurées dans des échantillons de bile obtenus chez huit patients (cinq femmes et trois hommes, âgés en moyenne de 64 ans) devant subir une chirurgie pour cholécystite chronique avec cholélithiase (n = 5) ou autres maladies biliaires (n = 3). La ceftriaxone sodique a été administrée à raison de 500 mg, par voie intraveineuse, q 12 h pendant sept jours. Les échantillons de bile ont été obtenus quotidiennement au moyen d'un tube en T à divers intervalles après l'administration de la dose. La ceftriaxone a été décelée dans tous les spécimens. Deux patients ont présenté des concentrations de ceftriaxone biliaire qui sont demeurées à < 16 mcg/mL, tandis que les six autres patients présentaient des concentrations allant de 35 jusqu'à 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 x 10⁻⁶. La valeur seuil pour la précipitation du sel calcique de ceftriaxone est de 3,16 x 10⁻⁴.

Bile de la vésicule

Sept patients (quatre femmes et trois hommes, âgés en moyenne de 49 ± 16 ans) présentant des taux d'enzymes hépatiques relativement normaux ont reçu cinq doses (cinq patients) ou trois doses (deux patients) de ceftriaxone sodique par voie intraveineuse à raison de 2 g q 12 h. La dernière injection a été administrée 0,1 à 5,3 (durée moyenne 2,7) heures avant la cholécystectomie. Les concentrations de ceftriaxone dans la bile de la vésicule pour les sept patients au moment de la chirurgie variaient de 2 970 à 5 884 mcg/mL. La concentration moyenne totale de calcium dans la bile de la vésicule a été de 5,1 ± 1,3 mmol/L. Le produit ionique calculé variait de 2,4 x 10⁻⁵ à 6,2 x 10⁻⁵.

Interaction entre la ceftriaxone et le calcium *in vitro*

Deux études *in vitro*, soit l'une avec du plasma d'adultes et l'autre avec du plasma de nouveau-nés tiré du sang du cordon ombilical, ont été menées pour évaluer l'interaction entre la ceftriaxone et le calcium. On a incubé la ceftriaxone à des concentrations de 0,1 à 1 mM (55 à 555 mcg/mL) avec du calcium à des concentrations de 2 à 12 mM (80 à 480 mcg/mL) pendant 2 heures. La quantité de ceftriaxone récupérée du plasma était significativement moins élevée en

présence de concentrations de calcium de 6 mM (240 mcg/mL) ou plus dans le cas du plasma d'adultes, et en présence de concentrations de calcium de 4 mM (160 mcg/mL) ou plus dans le cas du plasma de nouveau-nés. Ces mesures comprenaient les quantités totales de ceftriaxone et de calcium sous forme libre et liées à des protéines. La différence observée dans ces analyses pourrait dénoter la présence de précipités de ceftriaxone calcique.

TOXICOLOGIE

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	Variété	Sexe	LD ₅₀ mg/kg (limite de confiance de 95 %)	Signes
Intraveineuse	Souris	CFI	M F	1 840 (1 750 à 1 930) 2 150 (1 940 à 2 420)	salivation, dépression respiratoire, tremblements
		ICR-SLC	M F	3 000 (2 778 à 3 240) 2 800 (2 617 à 2 996)	tremblements transitoires, démarche chancelante, respiration irrégulière, respiration accélérée, sédation, convulsions généralisées
	Rats	Sprague Dawley-CD	M, F	2 240 (2 040 à 2 500)	ataxie, cyanose, dépression respiratoire, salivation, réaction de Straub, extension tonique
		Sprague Dawley	M, F	2 175 (2 033 à 2 327)	raideur généralisée, spasmes toniques, dyspnée, démarche chancelante, respiration irrégulière, sédation, démarche ataxique, hypertrophie du cæcum chez la plupart des animaux
	Rats nouveau-nés*	CD	M, F	1 900 (1 600 à 3 100)	perte du réflexe de redressement, dépression respiratoire, cyanose, halètement, affolement
	Lapins	néo-zélandais blancs	M, F	240 (69 à 700)	ralentissement de l'activité motrice, dépression respiratoire, diarrhée, affaiblissement général, irritation du côlon, congestion du thymus, pâleur ou hémorragie myocardique
Sous-cutanée	Souris	IRC-SLC	M, F	> 5 000	aucun signe mentionné
	Rats	Sprague Dawley	M, F	> 5 000	sédation, anorexie, ataxie, analgésie, respiration irrégulière, convulsions, hypertrophie du cæcum
Orale	Souris	IRC-SLC	M, F	> 10 000	aucun signe mentionné

Voie	Espèce	Variété	Sexe	LD ₅₀ mg/kg (limite de confiance de 95 %)	Signes
	Rats	Sprague Dawley	M, F	> 10 000	hypertrophie du cæcum
Intrapéritonéale	Rats nouveau- nés**	CD	M, F	> 2 000	pâleur

* 14 jours de vie

** > 24 heures de vie

Lors d'une étude sur l'administration de doses croissantes (en pyramide) par voie intraveineuse à des chiens beagles suisses (un de chaque sexe), des doses quotidiennes de ceftriaxone de 100, 200, 400, 800, 1 600 et deux fois 1 600 (à 12 heures d'intervalle) et trois fois 1 600 mg/kg (à 8 heures d'intervalle) ont été administrées. La dose de 400 mg/kg et les doses supérieures ont donné lieu à des cris, des gémissements et des halètements transitoires et dans un cas, à quelques convulsions cloniques. Les symptômes ont pour une bonne part pu être évités en ralentissant l'administration intraveineuse. Des signes réversibles de démarche chancelante, certains cas d'étourdissements et de fatigue ont été observés avec toutes les doses de 1 600 mg/kg. Des élévations de la SGPT (selon un facteur de 12 chez un chien) et de phosphatase alcaline ont été observées. À l'autopsie, la vésicule biliaire des deux chiens était nettement contractée, mais ne contenait aucune concrétion.

Lors d'une autre étude intraveineuse chez quatre chiens beagles (deux de chaque sexe), des doses croissantes de 3,6, 12, 36, 120, 360 et 1 200 mg/kg de ceftriaxone ont été administrées à 1 ou 2 jours d'intervalle. Les signes et symptômes liés au médicament ont été les haut-le-cœur, les vomissements, les tremblements de la tête, les grattements des oreilles, l'érythème, l'œdème autour des yeux et de la truffe, de même que le halètement et le léchage sporadique. La plupart de ces signes ont été observés chez un animal qui peut avoir réagi de manière atypique au médicament. Après la dose de 1 200 mg/kg, on a noté des augmentations de la SGPT selon un facteur de 10 et de 3,5 chez deux chiens. Un sédiment gris-blanc, amorphe et non grumeleux a été noté dans la vésicule biliaire de trois chiens à l'autopsie, 25 jours après la dernière dose.

Études de toxicité des doses multiples

Rats

Lors d'une étude de deux semaines sur l'administration intraveineuse du produit, des groupes de huit rats Füllinsdorf mâles ont reçu 0, 25 ou 60 mg/kg/jour de ceftriaxone. Le gain pondéral a légèrement diminué de 9,2 et 20,1 pour cent dans les groupes qui recevaient respectivement 25 et 60 mg/kg/jour. Le poids moyen des glandes thyroïdes était de 11 à 14 pour cent plus élevé dans les groupes traités que chez les animaux témoins. Une réduction de 50 pour cent de la bilirubine plasmatique chez les rats traités a été notée, de même qu'une diminution du nombre de leucocytes.

Lors d'une étude de quatre semaines sur l'administration intraveineuse du produit, des groupes de 24 rats (12 de chaque sexe) ont reçu 0, 25, 125 ou 600 mg/kg/jour de ceftriaxone. La tolérance locale et générale a été bonne à l'exception de l'injection rapide de 600 mg/kg/jour qui a donné lieu à des manifestations transitoires d'étourdissement, d'apathie, de lassitude et de respiration profonde. De l'alopécie a été notée chez deux mâles et quatre femelles qui recevaient la dose la

plus élevée et chez un mâle qui recevait la dose moyenne. Le gain pondéral a diminué d'environ 7 pour cent chez les mâles du groupe sous 600 mg/kg/jour. À la semaine 4 de l'étude, comparativement aux rats témoins, les volumes urinaires avaient diminué de 18,5 et de 40 pour cent chez les rats traités au moyen de 125 et de 600 mg/kg/jour, respectivement. À la quatrième semaine, un rat de chaque sexe du groupe sous 600 mg/kg/jour a présenté des crises et des convulsions immédiatement après l'injection et est décédé. À l'autopsie, tous les rats des groupes sous 125 et 600 mg/kg/jour ont présenté une hypertrophie marquée du cæcum. On a noté des augmentations respectives de 18 et de 10 pour cent du poids absolu des surrénales chez les mâles et les femelles qui recevaient la dose la plus forte. Le poids absolu moyen du foie a diminué de 10 et de 17 pour cent chez les mâles des groupes sous 125 et 600 mg/kg/jour, respectivement.

Des rats Sprague-Dawley (seize/sexe/dose) ont reçu 0, 100, 350 ou 1 225 mg/kg de ceftriaxone par voie intraveineuse quotidiennement pendant 13 semaines après quoi, six rats/sexe/dose ont été observés pendant une période de récupération de cinq semaines. Étant donné la présence de lésions marquées au point d'injection dans le groupe sous 1 225 mg/kg/jour, les rats survivants ont été soit sacrifiés au jour 42 ou observés pendant une période de récupération de quatre semaines. Dans le groupe sous dose élevée, des signes transitoires de démarche chancelante et de respiration accélérée ont été signalés. Des convulsions et de la dyspnée, suivies du décès ont été observées chez deux femelles de ce groupe après 31 à 35 jours de traitement. Des anomalies hématologiques et biochimiques ont été signalées par rapport aux rats témoins dans le groupe sous 1 225 mg/kg/jour et incluaient des augmentations de 12 à 13 et de 14 pour cent respectivement chez les deux sexes pour ce qui est du VGM et TGM et une augmentation du sodium sérique et des baisses de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire de 2, 2,5, 3,3 et 14 pour cent, respectivement, chez les femelles. Toutes ces anomalies sont rentrées dans l'ordre lors de la période de récupération. Au moment de l'autopsie, une occlusion vasculaire au point d'injection a été observée dans les groupes sous 350 et 1 225 mg/kg/jour. L'hypertrophie du cæcum a été notée chez la plupart des rats traités, mais est rentrée dans l'ordre au cours de la période de récupération. Dans le groupe sous 1 225 mg/kg/jour, la moitié des animaux (des deux sexes) ont manifesté de légères pétéchies éparses à la portion sous-capsulaire du thymus. Ce qui n'a pas été observé chez les animaux du groupe en récupération.

Chiens

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 pseudo-canaux biliaires avec la dose élevée.

Lors d'une étude de quatre semaines et demie, des groupes de quatre chiens beagles Füllinsdorf (deux/sexe/groupe) ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse à raison de 0, 50 mg/kg/jour, 50 mg/kg deux fois par jour, 50 mg/kg trois fois par jour ou 75 mg/kg trois fois par jour. Les changements de certains paramètres hématologiques et de certains paramètres des épreuves de fonction hépatique, bien que statistiquement significatifs, n'ont pas été jugés en dehors des valeurs normales ni liés au médicament. À l'autopsie, des concrétions renfermant de 30 à 40 pour cent de sel calcique de ceftriaxone ont été notées dans la vésicule biliaire de deux chiens sur les quatre qui prenaient des doses de 50 mg/kg deux et trois fois par jour. Cette observation a également été faite chez trois chiens sur les quatre qui recevaient 75 mg/kg trois fois par jour. Les chiens qui recevaient 50 mg/kg/jour, de même qu'un chien de chacun des autres groupes traités par ceftriaxone, ont présenté un précipité squameux-muqueux renfermant 3 pour cent ou moins de sel calcique de ceftriaxone dans leur vésicule biliaire. Sur le plan histologique, un œdème centrolobulaire mineur des cellules du foie a été observé, de même que des cristaux polarisants dans la lumière de la vésicule biliaire chez un chien du groupe qui recevait 50 mg/kg trois fois par jour et chez trois chiens qui recevaient 75 mg/kg trois fois par jour.

Lors d'une étude de cinq semaines, des groupes de huit chiens beagles (quatre/sexe/groupe) ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse à raison de 0, 60, 120 ou 240 mg/kg/jour. Un animal/sexe/groupe a ensuite pu récupérer pendant quatre semaines. Les chiens ont été alimentés trois fois par jour. Des vomissements occasionnels ont été signalés dans tous les groupes étudiés, y compris chez les animaux témoins. Dans les groupes qui prenaient 120 et 240 mg/kg/jour, des baisses, non statistiquement significatives ni liées à la dose, de la numération plaquettaire moyenne (27 et 41 pour cent chez les mâles et les femelles, respectivement) ont été signalées à la fin de la période de traitement de cinq semaines. Des élévations sporadiques de la phosphatase alcaline et des transaminases ont été notées chez certains des animaux traités (environ selon un facteur de 1,5 à 2). Aucun signe de précipitation n'a été signalé au niveau de la vésicule biliaire.

Lors d'une autre étude de cinq semaines, de la ceftriaxone a été administrée par voie intraveineuse à raison de 200 ou de 400 mg/kg/jour à des groupes de deux mâles et deux femelles beagles. Des précipités ont été observés dans la bile de trois des quatre chiens à l'autopsie effectuée à la fin de la période thérapeutique, mais chez aucun des quatre animaux sacrifiés après la période de récupération de cinq semaines. Le chien qui ne présentait aucune

précipitation après cinq semaines de traitement (par 400 mg/kg/jour) avait mangé peu après chaque injection. L'analyse a révélé que les précipités renfermaient de la ceftriaxone (0,32 à 0,57 mmol/mg) et du calcium (0,25 à 0,47 mmol/mg). Les concentrations calciques dans la bile ont été légèrement moindres chez les chiens traités (0,30 à 0,37 mg/mL, contre 0,38 à 0,39 mg/mL chez les témoins).

Pour analyser le lien entre la formation de précipités et les habitudes alimentaires, de la ceftriaxone a été administrée en doses intraveineuses simples de 200 ou de 450 mg/kg à des beagles, trois heures avant l'autopsie. Des précipités ont été observés dans la bile de tous les chiens qui avaient reçu le médicament après un jeûne de 24 heures, mais chez aucun des chiens qui ont été nourris juste avant ou juste après l'injection. Le volume de la bile et la concentration en calcium dans la bile de la vésicule étaient presque deux fois plus élevés et la concentration de ceftriaxone dans la bile de la vésicule (à l'exclusion des précipités) était plus de cinq fois supérieure chez les chiens à jeun.

Lors d'une étude *in vitro*, le fait de mélanger la bile des chiens à jeun à un volume équivalent de solution à 10 ou à 5 pour cent de ceftriaxone dans du sérum canin à 37 °C a donné lieu à des précipités en l'espace de 10 ou de 24 heures, respectivement. Aucun précipité ne s'est par contre formé dans la bile des chiens alimentés dans les mêmes conditions, même à la concentration de ceftriaxone à 10 pour cent.

D'autres études intraveineuses à long terme chez des chiens beagles ont montré que les doses de ceftriaxone de 60, 120 ou 240 mg/kg/jour administrées pendant cinq semaines à des chiens (trois/sexe/dose), alimentés trois fois par jour, n'ont pas été associées à la formation de précipités dans la bile. Par contre, lorsque la ceftriaxone était administrée à des chiens pendant 13 semaines dans les mêmes conditions d'alimentation que lors de l'étude précédente de cinq semaines, des précipités ont été observés dans la bile chez les trois mâles et deux des trois femelles traités au moyen de la dose de 240 mg/kg/jour. Les précipités ont presque entièrement disparu de la vésicule biliaire après une période de récupération de cinq semaines. Aucun précipité n'a été observé dans la bile des chiens qui avaient reçu des doses de 120 mg/kg/jour ou moins.

Babouins

Lors d'une étude de toxicité de 29 jours, des groupes de quatre babouins (deux/sexe/groupe) ont reçu par voie intraveineuse 0, 25, 150 ou 400 mg/kg/jour de ceftriaxone. La diarrhée a fréquemment été observée chez les animaux traités, de même que des vomissements occasionnels. Les taux urinaires de N-acétylglucosaminidase ont présenté une hausse statistiquement significative dans le groupe qui prenait 400 mg/kg/jour. Les concentrations d'urée plasmatique ont présenté une hausse statistiquement significative dans ce groupe sous dose élevée, mais sont restées à l'intérieur des limites de la normale. Aucun changement histologique ni précipité n'a été observé dans la vésicule biliaire en lien avec le médicament.

Des groupes de babouins (trois/sexe/dose) ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse à raison de 0, 30, 150, 400 ou 700 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Tôt au cours de l'étude, des cas de vomissements, de selles molles ou de diarrhée ont été notés, particulièrement avec les doses de 150 mg/kg/jour ou plus. Plus tard au cours de l'étude, une sclérose des veines utilisées pour les injections a été observée chez certains animaux des groupes qui recevaient 400 et

700 mg/kg/jour. Parmi les autres manifestations liées au médicament chez certains animaux du groupe qui recevait 700 mg/kg/jour, mentionnons léthargie, baisse de l'activité, pâleur de la muqueuse orale ou du visage, aspect chétif et voûté, yeux enfoncés, plaies sur le corps, tremblements, perte de poids, déshydratation et odeur corporelle sucrée. Les anomalies hématologiques liées au traitement ont entre autres été une baisse de la numération plaquettaire, particulièrement chez les femelles (jusqu'à 51 pour cent), une augmentation sporadique de la numération des réticulocytes et un allongement transitoire des temps de coagulation. Les baisses de moins de 15 pour cent de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire observées au début de l'étude dans le groupe qui prenait la dose la plus forte, sont en bonne partie revenues à la normale à la fin de l'étude. Les valeurs moyennes de SGPT (ALT sérique) ont été du double ou du triple chez tous les mâles traités à la semaine 4, mais sont par la suite revenues à la normale. L'état d'un mâle soumis à la dose la plus forte s'est graduellement détérioré, avec des signes d'urémie, et il a été sacrifié à la semaine 20. Tous les autres animaux ont été autopsiés après 26 semaines de traitement. Des augmentations du poids absolu des reins de 12, 38 et 42 pour cent ont été notées chez les femelles qui recevaient 400 mg/kg/jour et chez les mâles et les femelles qui recevaient la dose de 700 mg/kg/jour, respectivement. La néphropathie a été observée dans les groupes qui prenaient 150, 400 et 700 mg/kg/jour. Chez les animaux traités au moyen de 150 mg/kg/jour, le phénomène a été minime (pigment granulaire brun-verdâtre dans l'épithélium tubulaire régénératif). Avec les deux doses les plus fortes, la néphropathie a varié de minime à modérément sévère, avec nécrose, microlithes et régénérescence des tubules rénaux. On a noté une atrophie du thymus secondaire à la néphropathie chez quatre animaux et une baisse de la cellularité de la moelle osseuse chez deux animaux. Au niveau de la vésicule biliaire, aucun précipité n'a été observé chez les babouins ayant reçu 30 ou 150 mg/kg/jour. Des dépôts mous ou granulaires ont été notés dans les vésicules biliaires de certains animaux qui prenaient 400 ou 700 mg/kg/jour.

On a également noté la présence de cholélithiase microscopique et/ou de matériel amorphe au niveau luminal chez la plupart des mâles des groupes soumis aux deux doses les plus élevées.

Étude de fertilité et de reproduction

Des groupes de rats Sprague-Dawley (vingt-deux/sexe/dose) ont reçu 0, 100, 350 ou 700 mg/kg de ceftriaxone intraveineuse par jour. Les mâles ont reçu le traitement pendant au moins 60 jours avant et durant l'accouplement et les femelles pendant au moins 14 jours avant l'accouplement et tout au long de la gestation et de la lactation. Douze femelles ont mis bas normalement, les autres par césarienne. L'accouplement, la fécondation et la grossesse n'ont pas été perturbés. On a noté une tendance à l'hypertrophie cœcale dans tous les groupes traités.

Aucun effet indésirable n'a été observé quant au nombre et à la proportion relative des corps jaunes et des implantations ni quant au taux de résorption ou au poids fœtal. Aucune anomalie viscérale ou squelettique n'a été observée chez les fœtus des animaux témoins ni des animaux traités.

Chez les femelles qui ont mis bas normalement, aucun effet indésirable n'a été observé durant l'allaitement, ni pour ce qui est du nombre de sites d'implantation et de naissances vivantes. Les indices de gestation, de viabilité et de lactation n'ont pas été affectés et la masse corporelle des rejetons à la naissance et tout au long de l'allaitement est restée normale. L'aspect général, le

comportement et la fonction sensorielle de tous les rejetons ont été normaux durant la période allant de l'allaitement jusqu'à l'autopsie.

Études de tératologie

Souris

Des groupes de 30 souris albinos Füllinsdorf femelles ont reçu 0, 100, 250 ou 625 mg/kg de ceftriaxone intraveineuse par jour du jour 7 au jour 16 de la gestation. Environ 20 animaux par groupe ont été sacrifiés au jour 19 et les autres ont pu mettre bas normalement et s'occuper de leurs rejetons.

Chez les groupes qui ont été sacrifiés au jour 19, l'incidence de 14 côtes a été beaucoup plus grande (18 fœtus d'une même portée) dans le groupe qui prenait la dose élevée que dans le groupe témoin (deux fœtus). Dans les groupes qui ont mis bas normalement, le pourcentage de résorption par implantation a semblé augmenter de façon dose-dépendante : 6,5, 10,5, 11,1, 17,8 pour cent aux doses de 0, 100, 250, 625 mg/kg/jour, respectivement. Les rejetons ont manifesté une augmentation uniforme de leur masse corporelle durant la période d'allaitement. Aucune indication d'effet embryotoxique ou tératogène (à l'exception d'une exencéphalie observée chez un fœtus du groupe soumis à la posologie la plus faible) n'a été observée en lien avec le médicament.

Rats

Des groupes de 30 rats Sprague-Dawley femelles ont reçu 0, 100, 350 ou 700 mg/kg de ceftriaxone par voie intraveineuse quotidiennement, des jours 7 à 17 de la gestation. Vingt animaux par groupe ont été sacrifiés au jour 21 et les 10 autres ont pu mettre bas normalement.

Aucune femelle n'est décédée durant la gestation ou la lactation. On n'a noté aucune différence liée au médicament quant à la taille moyenne des portées, quant au taux de résorption ou au poids des fœtus entre les groupes témoins et traités. Le médicament n'a donné lieu à aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique chez les fœtus.

Lapins

Des groupes de 7 à 12 lapins ont reçu 0, 20 ou 100 mg/kg de ceftriaxone par voie intraveineuse quotidiennement, des jours 7 à 19 de la gestation. Le médicament n'a pas été bien toléré chez les femelles puisque 50 et 30 pour cent d'entre elles sont décédées dans les groupes qui prenaient respectivement la dose élevée et la dose faible. La diarrhée s'est manifestée chez la majorité des femelles (abondante chez tous les animaux soumis à la dose élevée). Tous les animaux soumis à la dose élevée ont présenté des saignements vaginaux. Le nombre de résorptions a augmenté significativement : 100 pour cent des implantations avec la dose élevée et 50,6 pour cent avec la dose faible. L'examen des fœtus ayant survécu (groupe soumis à la dose faible) n'a révélé aucun signe d'effet tératogène lié au médicament.

Singes

De la ceftriaxone a été administrée par voie intraveineuse à raison de 100 mg/kg/jour à dix macaques (groupe A), des jours 21 à 31 de la gestation et à neuf (groupe B), des jours 32 à 45 de la gestation. Un groupe témoin (neuf animaux) a reçu l'excipient des jours 21 à 45 de

la gestation. Les fœtus sont nés par césarienne au jour 100 ± 1 de gestation et ont été immédiatement examinés pour le dépistage de toute anomalie.

Un avortement est survenu chez deux guenons du groupe témoin, un du groupe A et deux du groupe B. Une légère diarrhée a été notée chez deux animaux de chacun des groupes traités. Le poids des fœtus du groupe B (moyenne d'environ 99 grammes) était plus faible que celui des témoins (moyenne d'environ 108 grammes). Tous les autres signes ont été normaux et on n'a noté aucune malformation fœtale.

Étude périnatale et postnatale

Des groupes de sept rats Sprague-Dawley femelles ont reçu de la ceftriaxone par voie intraveineuse à raison de 0, 100, 350 et 700 mg/kg/jour du jour 17 de la gestation jusqu'à la fin de l'allaitement. Les femelles ont toutes pu mettre bas naturellement.

Aucun décès n'est survenu chez les mères. Le poids corporel et la prise d'aliments ont légèrement diminué chez toutes les femelles traitées durant la gestation, mais non durant l'allaitement. La parturition s'est déroulée normalement. À l'autopsie, une hypertrophie cœcale a été observée chez toutes les femelles traitées. Les nombres moyens d'implantations, de naissances vivantes et de mortinatalités ont été semblables dans tous les groupes. La viabilité néonatale, le poids, l'aspect, le comportement et la fonction sensorielle n'ont pas été affectés par le médicament. Aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique notable n'a été observée.

Durant la période d'observation de 8 semaines suivant le sevrage, aucun effet notable n'a été observé quant au poids corporel moyen, au comportement émotionnel, à la capacité d'apprentissage, à la fertilité ou au rendement reproducteur des rejetons de première génération.

Études de mutagénicité

Lors du test de Ames, la ceftriaxone n'a provoqué aucune mutation dans diverses souches de *Salmonella typhimurium* à des concentrations pouvant atteindre 100 ng/plaque, avec ou sans activation par fraction d'homogénat hépatique de rat. Les concentrations plus élevées se sont révélées bactéricides à l'endroit de ces souches.

Lors du test du micronoyau, des groupes de trois souris/sexe/dose ont reçu 18, 84 ou 420 mg/kg de ceftriaxone par voie intraveineuse, 30 et 6 heures avant d'être sacrifiés. Aucune augmentation liée au médicament n'a été observée au niveau du micronoyau. Ainsi, dans les conditions d'utilisation, le médicament n'induit pas de cassures chromosomiques ni de non-disjonctions mitotiques dans les cellules de moelle osseuse de souris.

Lors d'une troisième étude, des lymphoblastes obtenus à partir de lymphocytes de sang périphérique humain ont été exposés *in vitro* à de la ceftriaxone à une concentration de 0,2, 2 ou 20 mg/mL dans un milieu de culture pendant 24 heures. Aucune augmentation des aberrations chromosomiques n'a été observée avec les deux premières concentrations. La concentration la plus forte n'a pas pu être évaluée étant donné qu'elle s'est révélée toxique pour les cellules.

Autres études

Études de tolérabilité

Voie intramusculaire

Des rats femelles albinos ont reçu 0,2 mL d'injections fraîchement préparées de ceftriaxone dans de l'eau dans le muscle droit antérieur de la cuisse d'une patte arrière. Les augmentations des taux de SGOT, 24 heures après l'administration, ont été de 44 et de 58 pour cent pour les solutions de 119 et de 289 mg/mL de ceftriaxone, respectivement.

Des lapins néo-zélandais blancs ont reçu 0,1 ou 1 mL par injection d'une concentration faible (10 mg/mL) ou forte (600 mg ajoutés à 1,7 mL) de ceftriaxone dans de l'eau ou de l'eau distillée, dans le muscle sacrovertébral. La dose de 0,1 mL à la concentration faible ne s'est pas révélée plus irritante que l'excipient, tandis que 0,1 mL à la concentration forte et 1 mL des deux concentrations ont donné lieu à une importante irritation musculaire qui s'est manifestée par de l'enflure, de l'œdème, des signes hémorragiques et de la nécrose. L'irritation a semblé dépendre du volume et de la dose.

Une injection intramusculaire de 100 mg/mL de solution de ceftriaxone à raison de 100 mg/kg a donné lieu à une augmentation du taux plasmatique de SGOT du quadruple chez un chien et à une baisse de 47 pour cent chez un autre chien. Une douleur légère est survenue durant l'injection chez les deux animaux.

Voie intraveineuse

Une solution aqueuse contenant 100 mg/mL de ceftriaxone a été diluée 1, 3 ou 7 fois avec du sérum physiologique normal et mise en incubation avec du sang canin citraté pendant 5 minutes. Aucune hémolyse n'a été observée.

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

Une solution de 10 mg/mL de ceftriaxone dans l'eau a été administrée par voie intraveineuse à des chiens (0,4 mL/kg) à un débit de 1,25 mL/min. L'analyse du plasma pour mesurer l'hémoglobine, juste avant et une minute après la perfusion n'a révélé aucune hémolyse décelable. L'examen macroscopique des points d'injection 24 heures plus tard n'a révélé aucune irritation veineuse. Lors d'une autre étude chez les chiens, une solution de 40 mg/mL de ceftriaxone dans une solution de dextrose à 5 % a été administrée par perfusion intraveineuse au même débit afin d'obtenir une dose de 16 mg/kg (0,4 mL/kg). Aucune hémolyse appréciable ni irritation veineuse n'ont été notées.

Voie intrathécale

Du liquide céphalorachidien (3 mL chez un chien et 2 mL chez sept chiens) a été prélevé chez des chiens beagles suisses (quatre mâles et quatre femelles) anesthésiés au moyen de pentobarbital et remplacé par de la solution de ceftriaxone (100 mg/mL) ou une solution physiologique isotonique. La dose de 3 mL de remplacement s'est révélée trop toxique. L'injection de ceftriaxone (2 mL) a immédiatement entraîné une dépression respiratoire suivie d'apnée temporaire (2 à 3 minutes), de tachycardie significative, d'opisthotonos et de convulsions tétaniques. Après 24 heures, les convulsions et les troubles nerveux centraux étaient toujours présents et le LCR renfermait un taux accru de protéines et de cellules mono- et polynucléaires. À l'autopsie, le cerveau était normal, mais l'espace sous-arachnoïdien était dilaté

avec infiltration de leucocytes polymorphonucléaires et œdème. Aucune anomalie n'a été observée chez les chiens témoins à qui du sérum physiologique avait été administré.

Néphrotoxicité

Des lapins mâles (trois/dose) ont reçu des injections sous-cutanées simples de 100, 200 ou 400 mg/kg de ceftriaxone. Aucune anomalie rénale liée au médicament n'a été signalée, mais le poids des animaux a diminué de 4 à 5 pour cent.

Une autre étude a été réalisée pour comparer la ceftriaxone, la céphaloridine et la céfoxitine administrées à raison de doses simples de 30, 300 ou 1 000 mg/kg chez des lapins. Une nécrose focale ou multifocale de légère à modérée de l'épithélium tubulaire rénal a été observée chez les lapins qui avaient reçu 1 000 mg/kg de ceftriaxone.

RÉFÉRENCES

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

13. Lebel M, Grégoire S, Caron M, et al. Difference in blister fluid penetration after single and multiple doses of ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:123-7.
14. Maslow MJ, Levine JF, Pollock AA, et al. Efficacy of a twelve-hourly ceftriaxone regimen in the treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22:103-7.
15. McCracken GH, Siegel JD, Threlkeld N, et al. Ceftriaxone pharmacokinetics in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:341-3.
16. McNamara PJ, Stoeckel K, Ziegler WH. Pharmacokinetics of ceftriaxone following intravenous administration of a 3 g dose. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22:71-5.
17. Nagler J, Mertens A. Ceftriaxone (Ro 13-9904), a new third-generation cephalosporin for parenteral use in hospitalized patients with sepsis. In: Periti P, Grassi GG, eds. Current chemotherapy and immunotherapy Vol. 1 Washington. *Am Soc Microbiol* 1982:462-4.
18. Neu CH, Meropol NJ, Fu KP. Antimicrobial activity of ceftriaxone (Ro 13-9904) a beta-lactamase stable cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19:414-23.
19. Pickup ME, Bird HA, Lowe JR, et al. A pharmacokinetic and tolerance study of Ro 13-9904, a new cephalosporin antibiotic. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:111-5.
20. Richards DM, Heel RC, Brogden RN, et al. Ceftriaxone: a review of its antimicrobial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 27:469-527.
21. Seddon M, Wise R, Gillett AP, et al. Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18:240-2.
22. Stoeckel K, McNamara PJ, Brandt R, et al. Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:650-7
23. Hoffmann-La Roche Limitée. Rocephin^{MD} (ceftriaxone sodique stérile), monographie du produit novateur, n° de contrôle : 134328, date de révision : 9 février 2010.
24. CEFTRIAZONE SODIQUE POUR INJECTION, monographie de produit, Teva Canada Limitée, version du 7 août 2018, n° de contrôle 211848.

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

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr Ceftriaxone pour injection
(ceftriaxone sodique)

Injectable (poudre stérile)

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.

À quoi la Ceftriaxone pour injection sert-elle?

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 médicinal : ceftriaxone sodique

Ingrédients non médicinaux : aucun

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

- Fioles de 10 mL contenant de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalant à 0,25 g de ceftriaxone. Conditionnement en boîtes de 25 fioles.
- 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.
- Le « grand format pour pharmacie » SmartPak^{MD} de 100 grammes contient de la ceftriaxone sodique stérile sous forme de poudre équivalant à 100 grammes de ceftriaxone.

Vous ne devez pas employer la Ceftriaxone pour injection si :

- 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 à connaître

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 prendre 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.

Effets secondaires possibles de 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

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Réactions anaphylactiques (réactions allergiques) : Difficulté à respirer, fièvre, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la langue ou de la gorge			✓
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : Étourdissements, fatigue, manqué d'énergie, essoufflement, faiblesse		✓	
Candidose buccale (infection à levures touchant la bouche) : Goût désagréable dans la bouche, bosses d'un blanc crémeux siégeant sur la langue, les joues, les gencives ou dans la gorge et qui saignent lorsqu'on les gratte, douleur, trouble de déglutition		✓	
Fièvre ou frissons		✓	
Phlébite (enflure d'une veine) : Douleur, sensibilité, rougeur ou enflure affectant une partie du corps		✓	
Réaction cutanée : Réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et l'érythème polymorphe. Ampoules, urticaire, formation d'ampoules qui démangent, nécrose et rougeur cutanées, inflammation et desquamation de la peau, éruption cutanée grave.		✓	
Mycose vaginale (infection à levures) ou autre infection du vagin : Sensation de brûlure lors des rapports sexuels ou de la miction, écoulement, douleur, rougeur, enflure, démangeaison du vagin		✓	
RARE			
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : Courbatures, saignement des gencives, fatigue, fièvre, symptômes pseudogrippaux, infections, douleur à la bouche et aux gencives, ulcères buccaux, éruption cutanée			✓
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : Diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur ou sensibilité abdominale			✓
Troubles rénaux : Douleur abdominale ou dorsale, modifications des urines, confusion, fatigue, battements cardiaques irréguliers, nausées, essoufflement, enflure, faiblesse		✓	
Troubles hépatiques : Douleur abdominale, urines foncées, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse)		✓	
Palpitations		✓	
Plaies dans la bouche		✓	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : Saignements, contusions (bleus), fatigue, faiblesse		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

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

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de la Ceftriaxone 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://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); le site Web de Fresenius Kabi Canada (<http://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou en téléphonant 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: 28 novembre 2018