

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

^{Pr}**CEFTAZIDIME POUR INJECTION, USP**

1 g / fiole, 2 g / fiole, 6 g / fiole

Poudre stérile pour solution

Pour administration intramusculaire ou intraveineuse

Antibiotique

Code ATC : J01DD02

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

Date d'approbation initiale :
24 mars 2015

Date de révision :
17 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 254560

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Section	Date
1 INDICATIONS	02/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	02/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse, Peau, Sensibilité / Résistance, Teneur en sodium	02/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	02/2022

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	10
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants	15

7.1.4	Personnes âgées	16
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
8.1	Aperçu des effets indésirables	16
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	16
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	16
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	17
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	18
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	26
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		28
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	28
14	ESSAIS CLINIQUES	28
15	MICROBIOLOGIE	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	38
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La Ceftazidime pour injection, USP est indiquée dans le traitement des infections causées par les souches sensibles des micro-organismes associés aux maladies suivantes :

Infections des voies respiratoires inférieures

Pneumonie causée par *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae* (y compris les souches ampicillino-résistantes), les espèces *Klebsiella*, les espèces *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*, les espèces *Serratia*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline).

Infections de la peau et de ses structures

Causées par *Pseudomonas aeruginosa*, les espèces *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, les espèces *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline) et *Streptococcus pyogenes*.

Infections des voies urinaires

Causées par *Pseudomonas aeruginosa*, les espèces *Enterobacter*, les espèces *Proteus* (qui produisent ou ne produisent pas de l'indole), les espèces *Klebsiella* et *E. coli*.

Bactériémie et septicémie

Causées par *Pseudomonas aeruginosa*, les espèces *Klebsiella*, *E. coli*, les espèces *Serratia*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline) et *Staphylococcus epidermidis*.

Infections des os

Causées par *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, les espèces *Enterobacter* et *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline).

Péritonite

Causée par *E. coli*, les espèces *Klebsiella*, les espèces *Peptostreptococcus* et les espèces *Bacteroides* (la plupart des souches de *B. fragilis* sont résistantes).

Les prélèvements destinés à des cultures bactériologiques devront être faits avant l'instauration du traitement, afin d'isoler et d'identifier les agents pathogènes et d'en évaluer la sensibilité à la ceftazidime. On pourra décider du traitement à instaurer avant de connaître les résultats des analyses de sensibilité et y apporter les modifications nécessaires, une fois ces résultats connus.

En raison des facteurs sous-jacents qui prédisposent habituellement le patient à des infections à *Pseudomonas* des voies respiratoires inférieures et des voies urinaires basses, il est possible que l'antibiothérapie ne soit pas efficace et que l'agent pathogène ne soit pas éliminé, malgré sa sensibilité *in vitro*.

Pour atténuer l'évolution de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de la Ceftazidime pour injection, USP et d'autres agents antibactériens, on doit utiliser la Ceftazidime pour injection, USP uniquement pour traiter des infections causées par des bactéries dont la sensibilité est démontrée ou fortement présumée. Lorsqu'ils sont accessibles, les résultats de la culture et des épreuves de sensibilité doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier une antibiothérapie. En l'absence de cette information, les données épidémiologiques locales et le profil de sensibilité aux antibiotiques peuvent aider à sélectionner le traitement empirique requis.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 1 mois à 18 ans) :

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la Ceftazidime pour injection, USP dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (âgée de 1 mois à 18 ans). Voir [7.1.3 Enfants](#).

Enfants (âgés de 0 à 1 mois) :

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la Ceftazidime pour injection, USP dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (âgée de 0 à 1 mois). Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

La Ceftazidime pour injection, USP est contre-indiquée chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité à la ceftazidime et aux céphalosporines. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Après la reconstitution, la Ceftazidime pour injection, USP peut être administrée par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire. On déterminera la posologie et la voie d'administration d'après la gravité de l'infection, la sensibilité des agents pathogènes, la fonction rénale et l'état du patient.

Les solutions de ceftazidime, comme celles de la plupart des bêta-lactamines, ne doivent pas être ajoutées aux solutions d'aminosides en raison du risque d'interaction. Cependant, si un traitement

simultané par la ceftazidime et un aminoside est indiqué, chacun de ces antibiotiques doit être administré dans des sites différents.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes :

La posologie habituellement recommandée est de 1 à 6 g par jour, en doses fractionnées de 250 mg à 2 g toutes les 8 à 12 heures (voir le [tableau 1](#)).

Tableau 1

Type d'infection	Dose	Fréquence et voie d'administration
Infections urinaires sans complications	250 mg	q12h intramusculaire ou intraveineuse
Infections de la peau et des structures de la peau et pneumonie sans complications	500 mg à 1 g	q8h intramusculaire ou intraveineuse
Infections des os	2 g	q12h intraveineuse
Infections menaçant la vie du patient (exigeant habituellement une antibiothérapie à doses élevées, par ex., péritonite ou septicémie) ou causées par des agents pathogènes moins sensibles	2 g	q8h intraveineuse

Après baisse de la fièvre ou élimination de l'agent pathogène qui survient habituellement entre 10 et 14 jours, poursuivre l'antibiothérapie pendant 48 à 72 heures, et pendant 6 semaines s'il s'agit d'infections des os. Dans les cas d'infections à streptocoques bêta-hémolytiques, administrer la Ceftazidime pour injection, USP pendant au moins 10 jours.

Pour le traitement des infections à *Staphylococcus*, la posologie recommandée est de 1 ou 2 g, toutes les 8 heures. Dans les cas d'infections à *Enterobacter*, à l'exception de celles qui n'intéressent que les voies urinaires, la posologie recommandée est d'au moins 1 g, toutes les 8 heures.

Insuffisance rénale chez les adultes :

Réduire la posologie et surveiller de près les taux sériques. Après une dose d'attaque de 1 g, suivre un schéma posologique d'entretien (voir le [tableau 2](#) ci-dessous) établi en fonction du degré d'insuffisance rénale, de la gravité de l'infection et de la sensibilité de l'agent pathogène.

Quand seuls les taux de créatinine sérique sont connus, on peut se servir de la formule de calcul ci-dessous (basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) pour obtenir la clairance de la créatinine. Ces taux devraient refléter un état stable de la fonction rénale.

Hommes :

$$\text{Clairance de la créatinine (mL/min)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$$

Femmes :

0,85 x la valeur ci-dessus

Tableau 2 Schéma posologique d'entretien dans l'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose recommandée de la ceftazidime pour injection, USP	Fréquence
50 à 31	1 g	q12h
30 à 16	1 g	q24h
15 à 6	500 mg	q24h
≤ 5	500 mg	q48h

Dans les cas d'infections graves, qui en l'absence d'insuffisance rénale exigent normalement l'administration de 6 g de ceftazidime par jour, on peut augmenter de 50 % la dose indiquée dans le tableau ci-dessus ou en augmenter la fréquence en conséquence. On doit ajuster la posologie en fonction de la surveillance thérapeutique, de la gravité de l'infection et de la sensibilité de l'agent pathogène.

Chez les patients subissant une hémodialyse, une dose d'attaque de 0,5 à 1 g de ceftazidime est recommandée, suivie d'une dose de 0,5 à 1 g, après chaque période d'hémodialyse.

La Ceftazidime pour injection, USP peut être administrée également aux patients subissant une dialyse intrapéritonéale (DIP) et une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Chez ces patients, la dose d'attaque peut être de 1 g de ceftazidime, suivie d'une dose de 500 mg toutes les 24 heures. En plus de l'administration par voie intraveineuse, la ceftazidime peut être incorporée dans la solution pour dialyse à une concentration de 250 mg/2 L de cette solution.

Enfants atteints d'insuffisance rénale :

Chez les enfants, comme chez les adultes, la clairance de la créatinine doit être ajustée en fonction de la surface corporelle ou du poids maigre et la fréquence des doses devrait être réduite en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, à condition que la fonction rénale soit normale.

Nourrissons et enfants* :

Le schéma posologique ci-dessous (qui ne doit pas dépasser la dose maximum pour les adultes) est recommandé, mais on doit aussi tenir compte de l'état de la fonction rénale et de la gravité de l'infection.

Tableau 3

Âge	Dose	Fréquence
1 à 2 mois	25 à 50 mg/kg	q12h intraveineuse

2 mois à 12 ans	30 à 50 mg/kg	q8h intraveineuse
12 ans à 18 ans	Enfants de plus de 40 kg de poids – Comme les adultes. Voir le tableau 1 .	
*L'innocuité et l'efficacité chez les nourrissons âgés de moins d'un mois n'ont pas été établies.		

Personnes âgées

Comme les personnes âgées risquent davantage d'avoir une fonction rénale réduite, la dose doit être déterminée avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale. Chez les personnes âgées gravement malades présentant une clairance rénale réduite de la ceftazidime, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 3 g.

4.3 Reconstitution

REMARQUE : Avant l'administration de tout médicament parentéral, il faut l'examiner attentivement pour déceler la clarté de la solution, la présence de particules, d'une coloration anormale ou de fuites, si la solution et le contenant s'y prêtent. Ne pas utiliser les solutions qui présentent un aspect trouble, des particules, un précipité, une coloration anormale ou des fuites.

Usage intramusculaire

- Solutions pour la reconstitution :**

Eau stérile pour injection ou, si nécessaire, eau bactériostatique pour injection, chlorhydrate de lidocaïne injectable de 0,5 à 1 %.

Tableau de reconstitution :

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration moyenne approximative
1 g	3,0 mL	3,6 mL	280 mg/mL

Agiter jusqu'à dissolution complète. Voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) pour les conditions de conservation recommandées du produit à l'état sec et des solutions reconstituées.

Usage intraveineux

- Solution pour la reconstitution :**

Eau stérile pour injection.

Tableau de reconstitution :

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration moyenne approximative
1 g	5 ou 10 mL	5,6 ou 10,6 mL	180 ou 95 mg/mL
2 g	10 mL	11,2 mL	180 mg/mL

Agiter jusqu'à dissolution complète. La solution préparée peut être diluée davantage pour obtenir le volume désiré, en employant les solutés pour perfusion intraveineuse dont la liste suit. Voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) pour les conditions de conservation recommandées du produit à l'état sec et des solutions reconstituées.

Injection intraveineuse directe : Suivre les indications de reconstitution ci-dessus.

Perfusion intraveineuse intermittente : Suivre les indications de reconstitution ci-dessus pour les fioles de 1 g et 2 g de Ceftazidime pour injection, USP.

Perfusion intraveineuse continue : Reconstituer les fioles de 1 g et 2 g de Ceftazidime pour injection, USP avec 10 mL d'eau stérile pour injection. La quantité adéquate de la solution reconstituée peut être ajoutée à un flacon pour intraveineuse contenant l'un des solutés énumérés ci-dessous.

Flacon grand format pour pharmacies

Le flacon grand format est réservé aux hôpitaux ayant un programme reconnu en préparations de solutions intraveineuses.

La Ceftazidime pour injection, USP ne contient aucun agent de conservation. Le grand format pour pharmacies est conçu pour la préparation de plusieurs solutions intraveineuses ne nécessitant qu'une seule ponction.

Tableau de reconstitution :

Format du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif obtenu	Concentration moyenne approximative
6 g	26 mL	30 mL	200 ou
	56 mL	60 mL	100 mg/mL

Pour le flacon de 6 g, la solution reconstituée avec de l'eau stérile pour injection doit être diluée et utilisée dans les 8 heures si elle est conservée à la température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) et dans les 48 heures si elle est réfrigérée (entre 2 et 8 °C). Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée après 8 heures si elle est conservée à la température ambiante et après 48 heures si elle est réfrigérée. Voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) pour les conditions de conservation recommandées du produit à l'état sec et des solutions reconstituées.

- Solutions pour perfusion intraveineuse :**

- Chlorure de sodium injectable à 0,9 %

- Lactate de sodium M/6 injectable

- Solution de Ringer, USP injectable

- Solution de Ringer-lactate, USP injectable

- Dextrose injectable à 5 %

- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % injectables

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

- Dextrose injectable à 10 %

- Normosol^{MD}-M dans du dextrose injectable à 5 %

Lorsque la Ceftazidime pour injection, USP est dissoute, du dioxyde de carbone est libéré et une pression positive se développe. Pour faciliter l'utilisation, veuillez suivre les techniques de reconstitution recommandées décrites ci-dessous.

Directives de reconstitution :

- **Fioles de 1 g intramusculaire / intraveineuse et de 2 g intraveineuse**

1. Injecter le diluant et bien agiter jusqu'à dissolution complète.
2. La dissolution entraîne la formation de gaz carbonique et crée dans la fiole une pression positive. Il s'écoule de 1 à 2 minutes avant que la solution ne devienne limpide.
3. Inverser la fiole et pousser à fond le piston de la seringue avant d'introduire l'aiguille.
4. Introduire l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc de la fiole. S'assurer que l'aiguille baigne dans la solution pendant l'aspiration. Aspirer la solution de la façon habituelle. La pression dans la fiole peut faciliter l'aspiration.
5. Avant d'administrer la solution, chasser les bulles de gaz carbonique qui ont pu se former dans la seringue au cours de l'aspiration.

- **Flacon grand format pour pharmacies de 6 g**

1. À l'ajout du diluant, s'assurer que le gaz carbonique dégagé par la dissolution de l'antibiotique puisse s'échapper pour éviter toute accumulation de pression dans la fiole. Employer les méthodes de ventilation décrites dans la feuille de renseignements sur la ventilation pour la Ceftazidime pour injection, USP.
2. Injecter 26 mL de diluant pour donner une solution contenant environ 1 g de ceftazidime base par 5 mL. Injecter 56 mL de diluant pour donner une solution contenant environ 1 g de ceftazidime base par 10 mL.
3. Agiter doucement la solution pour dissoudre l'antibiotique.
4. Attendre que le gaz carbonique s'échappe avant d'utiliser la solution (1 à 2 minutes).
5. Suivant son entreposage, laisser échapper la pression qui a pu s'accumuler dans le flacon avant de l'utiliser.

4.4 Administration

Intramusculaire

La Ceftazidime pour injection, USP doit être administrée par injection profonde dans une grande masse musculaire comme le quadrant supérieur externe du grand fessier ou le côté de la cuisse.

Intraveineuse

L'administration par voie intraveineuse est préférable dans les cas de septicémie, de péritonite ou de tout autre infection grave ou menaçante pour la vie.

Perfusion intraveineuse intermittente

La solution reconstituée peut être administrée lentement dans la veine sur une période de 3 à 5 minutes ou au moyen d'une tubulure de perfusion. Pendant la perfusion de la solution de ceftazidime, on doit suspendre l'administration de toute autre solution.

Perfusion intraveineuse continue

On peut également administrer la Ceftazidime pour injection, USP sur une plus longue période.

REMARQUE : Si l'antibiothérapie consiste en une association de Ceftazidime pour injection, USP et d'un aminoside, on doit les administrer soit à des sites différents, soit l'un après l'autre par perfusion intraveineuse intermittente. Après l'administration de l'un des médicaments, on doit rincer la tubulure soigneusement et à fond avec une solution de reconstitution appropriée avant d'administrer l'autre médicament. Il ne faut pas mélanger un aminoside et la Ceftazidime pour injection, USP dans le même contenant.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

Un surdosage est survenu chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Les réactions comprenaient crises convulsives, encéphalopathie, astérisis et excitabilité neuromusculaire. Dans le cas d'un surdosage aigu, il faut surveiller le patient attentivement et lui administrer un traitement de soutien. Si le patient est atteint d'insuffisance rénale, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peuvent aider à éliminer la ceftazidime de l'organisme. L'administration parentérale de doses élevées de céphalosporines peut causer étourdissements, paresthésie et céphalées. Des crises convulsives peuvent se produire suivant un surdosage avec certaines céphalosporines, surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale susceptible d'entraîner une accumulation du médicament.

Les analyses de laboratoire effectuées après un surdosage peuvent révéler une élévation anormale du taux de créatinine, d'azote uréique du sang, des enzymes hépatiques et de la bilirubine, ainsi qu'un test de Coombs positif, une thrombocytose, une thrombocytopénie, une éosinophilie, une leucopénie et un allongement du temps de prothrombine.

Traitement

En cas de crises convulsives, on doit immédiatement cesser l'administration du médicament et administrer des anticonvulsivants, si ces médicaments sont indiqués au point de vue clinique. S'assurer que les voies aériennes sont libres et maintenir ventilation et perfusion. Surveiller de près et maintenir, dans des limites acceptables, signes vitaux, gaz sanguins, électrolytes du sérum, etc.

En cas de surdosage grave, on peut envisager, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de combiner hémodialyse et hémoperfusion, si les patients ne répondent pas à un traitement plus conservateur. Il n'existe cependant aucune donnée clinique à l'appui du traitement par Ceftazidime pour injection, USP.

Pour la prise en charge en cas de surdosage soupçonné, consultez le Centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire ou intraveineuse	Poudre stérile pour solution 1 g / fiole, 2 g / fiole, 6 g / fiole	Carbonate de sodium

Les fioles de Ceftazidime pour injection, USP contiennent de la ceftazidime et du carbonate de sodium.

Le carbonate de sodium, à une concentration de 118 mg/g de ceftazidime base, a été ajouté pour faciliter la dissolution. Le contenu total de la préparation en sodium est d'environ 54 mg (2,3 mEq/g de ceftazidime base).

Disponibilité des formes posologiques :

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

1 g de Ceftazidime pour injection, USP contenant l'équivalent de 1 g de ceftazidime et de 118 mg de carbonate de sodium; fioles de 20 mL avec bouchon de caoutchouc (poudre sèche).

2 g de Ceftazidime pour injection, USP contenant l'équivalent de 2 g de ceftazidime et de 236 mg de carbonate de sodium; fioles de 50 mL avec bouchon de caoutchouc (poudre sèche).

Grand format pour pharmacies : 6 g de Ceftazidime pour injection, USP contenant l'équivalent de 6 g de ceftazidime et de 708 mg de carbonate de sodium; flacons de 100 mL avec bouchon de caoutchouc (poudre sèche).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogène et mutagène

On n'a effectué aucune étude à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène. Cependant, un test du micronoyau chez la souris ainsi qu'un test d'Ames n'ont fait ressortir aucun signe d'effets mutagènes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études du pouvoir mutagène](#)).

Gastro-intestinal

La Ceftazidime pour injection, USP doit être administrée avec précaution aux personnes ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales, en particulier de colite.

- **Diarrhées associées à *Clostridium difficile***

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée lors de l'utilisation de nombreux antibiotiques, y compris la Ceftazidime pour injection, USP. La MACD peut varier en gravité d'une diarrhée bénigne à une colite fatale. Il est important de tenir compte de ce diagnostic chez les patients qui présentent de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de

mégacôlon toxique ou de perforation du côlon consécutive à l'administration de tout agent antibactérien. La MACD a été signalée plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Les traitements par agents antibactériens peuvent altérer la flore physiologique du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* fabrique les toxines A et B qui contribuent au développement de la MACD. Cette dernière peut être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité significatives. La MACD peut être réfractaire à l'antibiothérapie.

Si on soupçonne ou confirme un diagnostic de MACD, il faut instaurer les mesures thérapeutiques qui s'imposent. Les cas légers de MACD répondent habituellement à l'arrêt des antibiotiques qui ne sont pas dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas de modérés à sévères, on peut envisager un traitement par administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines et traitement par antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Une évaluation chirurgicale peut être envisagée selon la situation clinique, puisqu'une intervention chirurgicale est parfois requise dans certains cas graves (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Comme pour les autres antibiotiques, l'emploi prolongé de Ceftazidime pour injection, USP peut entraîner une croissance excessive des micro-organismes non sensibles, y compris les espèces auparavant sensibles à ce médicament. Des évaluations répétées de l'état du patient sont donc essentielles. Si une surinfection se produit au cours du traitement, prendre les mesures nécessaires. Au cours du traitement à la ceftazidime, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, les espèces *Acinetobacter* et *Pseudomonas* ont manifesté une résistance.

Hématologique

- **Anémie hémolytique**

La Ceftazidime pour injection, USP ne doit pas être administrée aux patients ayant des antécédents d'anémie hémolytique associée aux céphalosporines sous peine de provoquer une hémolyse beaucoup plus grave.

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibiotiques de la classe des céphalosporines, y compris la Ceftazidime pour injection, USP. Des cas graves d'anémie hémolytique, dont certains ont été mortels, ont été signalés tant chez des adultes que des enfants. Si une anémie survient pendant l'administration de Ceftazidime pour injection, USP ou au cours des deux ou trois semaines suivant le traitement, il faut envisager un diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines et interrompre le traitement jusqu'à ce que la cause de l'anémie ait pu être déterminée.

Les patients peuvent tirer des avantages d'une surveillance périodique des signes et symptômes d'anémie hémolytique, notamment par la mesure des paramètres hématologiques ou le dosage des anticorps induits par le médicament, s'il y a lieu (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Immunitaire

- **Hypersensibilité**

Avant d'instaurer un traitement avec la Ceftazidime pour injection, USP on doit se renseigner sur tout antécédent de réactions d'hypersensibilité à la ceftazidime, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à tout autre médicament. On doit administrer la Ceftazidime pour injection, USP avec prudence aux patients souffrant d'allergies de tout genre, en particulier aux médicaments, ainsi qu'à ceux ayant présenté des réactions d'hypersensibilité de type I à la pénicilline. Ce médicament doit être administré

avec prudence aux patients présentant une sensibilité à la pénicilline, car des cas d'hypersensibilité croisée aux bêta-lactamines ont été clairement documentés, et peuvent survenir chez jusqu'à 10 % des patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline. Si une réaction allergique à Ceftazidime pour injection, USP se produit, il faut arrêter le traitement. De graves réactions aiguës d'hypersensibilité peuvent nécessiter un traitement à l'épinéphrine et d'autres mesures d'urgence.

Surveillance et tests de laboratoire

La ceftazidime peut causer une fausse réaction positive à l'épreuve glycosurique lorsqu'on utilise les solutions de Benedict ou de Fehling ou les comprimés Clinitest^{MD}. Comme avec certaines autres céphalosporines, des élévations transitoires du taux d'urée sanguine, d'azote uréique du sang ou de créatinine sérique, des enzymes hépatiques [aspartate aminotransférase (AST)/sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), alanine aminotransférase (ALT)/transaminase glutamique pyruvique sérique (TGPS), lactodéshydrogénase (LDH) et phosphatase alcaline] ont été observées à l'occasion. Dans de très rares cas, une leucopénie, une neutropénie, une agranulocytose, une thrombocytopénie et une lymphocytose transitoires ont été observées.

Rénal

On doit réduire la posologie de la Ceftazidime pour injection, USP chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Des doses normales peuvent donner lieu à des concentrations sériques élevées et prolongées d'antibiotique chez les patients qui présentent une réduction passagère ou constante du débit urinaire en raison d'une insuffisance rénale. La posologie quotidienne totale doit être réduite si la ceftazidime est prescrite à de tels patients afin d'éviter les conséquences cliniques comme les crises convulsives, l'encéphalopathie, l'astérisis et l'excitabilité neuromusculaire causés par des concentrations élevées d'antibiotique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [5 SURDOSAGE](#)). On ajustera la posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale, de la gravité de l'infection et de la sensibilité de l'agent pathogène.

On a signalé des cas de néphrotoxicité suivant l'administration concomitante de céphalosporines et d'aminosides ou de diurétiques puissants, comme le furosémide. Bien qu'une augmentation passagère de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ait été observée dans des études cliniques, il n'y a aucune preuve que la ceftazidime, administrée seule, cause de la néphrotoxicité à un degré significatif.

Sensibilité / Résistance

- **Émergence des bactéries résistantes aux médicaments**

Si l'on prescrit la Ceftazidime pour injection, USP en l'absence d'infections bactériennes démontrées ou fortement présumées, il pourrait s'ensuivre que le patient n'en tirera pas d'avantage et qu'il courra le risque de présenter des bactéries résistantes à l'antibiotique. Durant le traitement par Ceftazidime pour injection, USP, l'apparition d'une résistance à l'antibiotique a déjà été observée chez *Staphylococcus aureus*, des membres de la famille des *Enterobacteriaceae* ainsi que des espèces d'*Acinetobacter*, de *Pseudomonas* et de *Serratia*.

La prévalence d'une résistance acquise relève de facteurs géographiques et temporels, et chez certaines espèces bactériennes, cette prévalence peut être très élevée. Il est donc souhaitable de prendre en compte les données locales concernant la résistance et la prévalence des micro-organismes producteurs de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), notamment pour le traitement d'infections graves.

- **Possibilité de prolifération microbienne**

Un traitement prolongé par Ceftazidime pour injection USP peut entraîner la prolifération des micro-organismes non sensibles à cet antibiotique, y compris des espèces qui y étaient initialement sensibles. Il est donc essentiel de procéder à des évaluations répétées de l'état du patient. En cas de surinfection en cours de traitement, on doit prendre les mesures qui s'imposent.

Peau

- **Réactions indésirables cutanées graves**

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

Teneur en sodium

Chaque gramme de ceftazidime renferme 52 mg de sodium. Il faut tenir compte de la teneur en sodium chez les patients devant suivre un régime hyposodique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la Ceftazidime pour injection, USP dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'a pas été établie. Si son administration est jugée nécessaire, il faudra comparer ses avantages éventuels aux dangers possibles pour le fœtus.

Des études de reproduction ont été menées chez la souris et le rat auxquels on a administré des doses de ceftazidime atteignant 25 fois la dose généralement administrée chez l'humain. Ces études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'atteinte du fœtus causée par la ceftazidime. Cependant, les résultats d'études de reproduction réalisées chez les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'homme.

7.1.2 Allaitement

La ceftazidime passe dans le lait maternel à de faibles concentrations (3,8 à 5,2 mg/mL). La portée clinique de ce phénomène n'est pas connue. La Ceftazidime pour injection, USP doit être administrée avec prudence aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

L'innocuité de la ceftazidime chez les nouveau-nés âgés d'un mois ou moins n'a pas été établie. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation chez les patients pédiatriques âgés de moins d'un mois.

7.1.4 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. L'insuffisance rénale peut ralentir l'élimination de la ceftazidime.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont des réactions locales après injection i.v., des réactions allergiques ou des réactions gastro-intestinales. D'autres réactions ont été signalées, mais leur fréquence est plus faible.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les effets indésirables les plus souvent associés à l'administration de Ceftazidime pour injection, USP pendant les essais cliniques ont été les suivants :

Réactions locales (<2,8 % des patients)

phlébite, thrombophlébite, douleur et inflammation au point d'injection ou de perfusion.

Hypersensibilité : (2,7 % des patients)

prurit, urticaire, éruption cutanée et fièvre. Des réactions immédiates, habituellement éruption cutanée ou prurit, ont été observées chez 1 patient sur 285. Dans de très rares cas, œdème de Quincke et anaphylaxie (0,2 % des patients; bronchospasme et/ou hypotension) ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Réactions gastro-intestinales (< 4 % des patients)

diarrhée, colite, nausées, vomissements, douleurs abdominales. Colite pseudomembraneuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)).

Troubles du système nerveux central (< 1 % des patients)

Céphalées, étourdissements, hallucinations et léthargie. Quelques cas de séquelles neurologiques, y compris tremblements, myoclonie, convulsions, encéphalopathie et coma, ont été signalés chez des patients présentant une atteinte rénale et chez lesquels la dose de ceftazidime n'avait pas été diminuée de façon appropriée. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables moins fréquents : (< 1 %)

Vision trouble, bouffées vasomotrices, candidose (y compris muguet) et vaginite.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Troubles hépatiques : Hausse passagère des valeurs des épreuves hépatiques suivantes : AST, ALT, LDH et phosphatase alcaline (< 4 % des patients).

Troubles rénaux : Hausse passagère des valeurs des épreuves suivantes : urémie, azote uréique du sang et/ou créatinine sérique (< 1 % des patients).

Troubles hématopoïétiques : Éosinophilie (3,4 %), test de Coombs positif sans hémolyse (5,1 %), leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, thrombocytose et lymphocytose passagères (< 1 % des patients).

Troubles hématologiques : Des cas d'anémie hémolytique ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques, les manifestations suivantes ont été signalées de façon spontanée durant la pratique clinique suite à la prise de la ceftazidime. Comme ces effets ont été l'objet d'un signalement volontaire au sein d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable.

Troubles hématologiques et lymphatiques

Lymphocytose, anémie hémolytique et agranulocytose.

Troubles immunitaires

Anaphylaxie (y compris bronchospasme et/ou hypotension).

Troubles du système nerveux

Paresthésies.

Troubles gastro-intestinaux

Dysgueusie.

Troubles hépatobiliaires

Ictère.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Œdème de Quincke, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Un traitement concomitant à raison de doses élevées de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques comme les aminosides ou les diurétiques puissants (p. ex., le furosémide) peut avoir un effet néfaste sur la fonction rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Agent ou classe d'agents	Effet / Commentaire clinique
Aminosides	L'administration concomitante d'aminosides et de certaines céphalosporines s'est révélée néphrotoxique. Bien qu'une augmentation passagère de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ait été observée dans des études cliniques, il n'y a aucune preuve que la ceftazidime, administrée seule, cause de la néphrotoxicité à un degré significatif. Cependant, les effets de l'administration concurrente de Ceftazidime et d'aminosides ne sont pas connus.
Chloramphénicol	Il a été démontré que le chloramphénicol en association avec les céphalosporines, y compris la ceftazidime, est un antagoniste <i>in vitro</i> . Vu la possibilité que cet antagonisme se manifeste également <i>in vivo</i> , il faut éviter d'administrer cette association.
Contraceptifs oraux	Comme d'autres antibiotiques, la ceftazidime peut affecter la flore intestinale, ce qui se traduit par une réabsorption plus faible de l'œstrogène et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux œstroprogestatifs.
Diurétiques puissants, tels que le furosémide ou l'acide éthacrynique	D'après certaines études, l'utilisation concomitante de diurétiques puissants, tels que le furosémide ou l'acide éthacrynique, pourrait augmenter le risque de toxicité rénale associé aux céphalosporines.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Si le test utilisé pour détecter la présence de glucose dans l'urine est basé sur la réduction du cuivre (liqueur de Fehling ou réactif de Benedict), la présence de ceftazidime peut entraîner un résultat faussement positif. Si le test est basé sur l'oxydation du ferricyanure, le résultat peut être faussement négatif; il est donc recommandé d'utiliser une méthode enzymatique (à la glucose-oxydase ou à l'hexokinase) pour évaluer la glycémie chez des patients recevant la Ceftazidime pour injection, USP.

La ceftazidime n'interfère pas avec la détermination de la créatinine par la méthode au picrate alcalin. Au cours d'un traitement par les céphalosporines, un résultat positif à l'épreuve de Coombs a été signalé, phénomène qui pourrait interférer avec les épreuves de compatibilité croisée du sang.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La ceftazidime est un agent bactéricide qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne après fixation aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP). La biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycane) se trouve par le fait même interrompue, ce qui entraîne la lyse et la mort de la cellule bactérienne.

10.2 Pharmacodynamie

Des études *in vitro* ont montré que l'effet bactéricide de la ceftazidime, antibiotique semisynthétique du groupe des céphalosporines, s'explique par l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. La ceftazidime a une forte affinité pour la PLP3 (protéine de liaison à la pénicilline-3) et une affinité modérée pour la PLP1a de certains micro-organismes à Gram négatif, comme *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Son affinité pour la PLP1b est beaucoup plus faible que celle qu'elle manifeste pour la PLP3 ou la PLP1a. La PLP3 joue un rôle dans la formation du septum (cloisonnement). La fixation à cette protéine entraîne la formation de filaments et, par voie de conséquence, la mort de la bactérie. Quant aux protéines PLP1a et PLP1b, elles participent à l'allongement de la paroi longitudinale (élongation), phénomène qui précède celui du cloisonnement. La fixation à ces protéines entraîne la formation de sphéropastes, qui se lysent rapidement.

La ceftazidime a une forte affinité pour les PLP1 et PLP2 de *Staphylococcus aureus*. Cependant, son affinité pour la PLP3 de ce micro-organisme est beaucoup plus faible.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

- **Injection intramusculaire :**

Environ une heure après l'injection intramusculaire de 500 mg et de 1 g de ceftazidime à des sujets adultes volontaires sains, les pics sériques moyens du médicament étaient de 17 mg/L et de 39 mg/L respectivement. La Figure 1 montre l'évolution des concentrations sériques en fonction du temps.

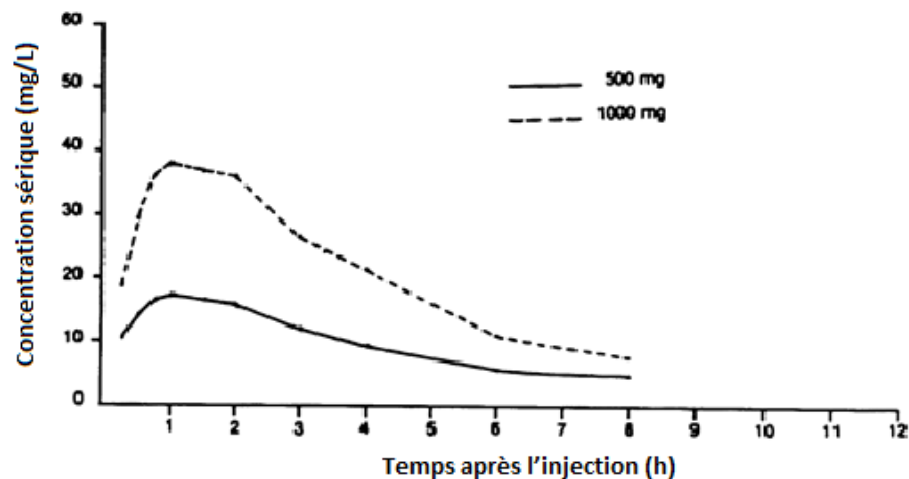


Figure 1

Après une administration intramusculaire de 500 mg à 6 patients, la concentration urinaire moyenne du médicament était de 2 100 mg/L. Après 24 heures, la récupération urinaire moyenne était de 78,9 % pour une dose de 1 g et de 84,6 % pour une dose de 500 mg.

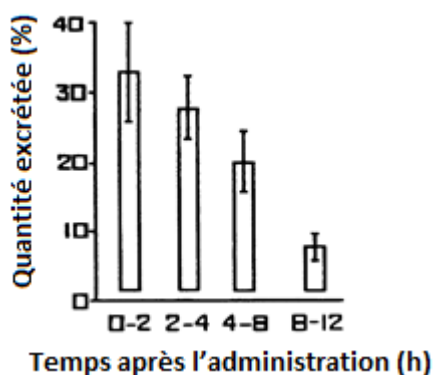


Figure 2

Tableau 4 Valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la ceftazidime après injection intramusculaire

Doses	Pic sérique (mg/L)	Volume apparent de distribution (L)	Demi-vie sérique (h)	Récupération urinaire (% , 24 h)	Clairance rénale (mL/min)
500 mg (unique)	17	21	2,2	85	90
1 g (unique)	39	17	2,0	79	76
1 g (multiples)	44	17	2,2	-	-

Après administration intramusculaire d'une dose unique répétée pendant 10 jours, on n'a observé aucune accumulation du médicament ni aucune variation dans les valeurs des paramètres, ou altération de la cinétique après l'ajout de lidocaïne (se reporter au [Tableau 4](#)).

- **Administration intraveineuse :**

La perfusion de doses uniques de ceftazidime à 250, 500, 1 000 et 2 000 mg, durant 30 minutes à six sujets masculins volontaires, a produit une décroissance biexponentielle de la courbe concentration sérique-temps ([Figure 3](#)).

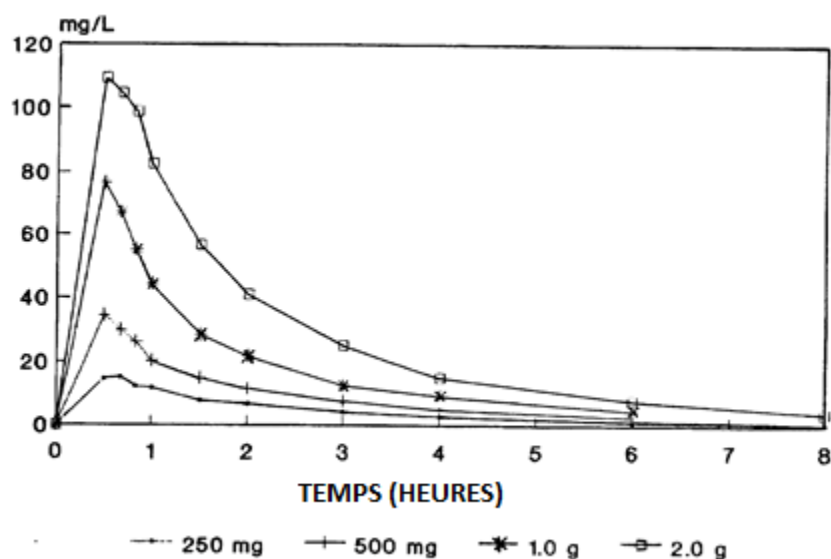


Figure 3

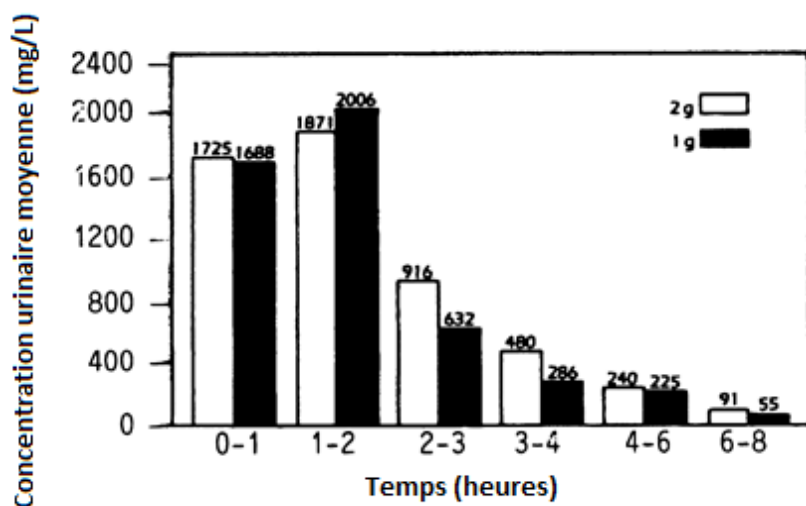


Figure 4

La récupération urinaire moyenne du médicament non métabolisé sur 24 heures s'élevait à environ 85 %, plus de 50 % étant récupérés dans les 2 à 4 heures après la perfusion. La [Figure 4](#) donne les concentrations urinaires pour deux doses de ceftazidime, obtenues à divers intervalles de prélèvement.

Tableau 5 Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la ceftazidime après perfusion intraveineuse

Dose/voie d'adm.	Pic sérique	Volume apparent de distribution	Aire sous la courbe conc. sérique-temps	Demi-vie sérique	Récupération urinaire en 24 h	Clairance rénale	Clairance plasmatique
(intraveineuse /perfusion)	(mg/L)	(L)	(mg/L/h)	(h)	(%)	(mL/min)	(mL/min)
250 mg	15,2	16,2	33,5	1,5	77,5	100	126
500 mg	34,5	20,2	68,7	1,9	63,2	77	122
1 g	76,8	19,7	134,6	1,8	69,6	88	126
2 g	114,2	22,5	235,6	1,8	53,8	79	146

Les concentrations sériques maximales après une perfusion intraveineuse rapide durant 3 à 5 minutes étaient plus élevées que celles obtenues après une perfusion durant 30 à 60 minutes. L'augmentation de la valeur du pic sérique et de l'aire sous la courbe (ASC) était proportionnelle à l'augmentation des doses, alors que la demi-vie d'élimination (entre 1,5 et 2,01 heures) et l'élimination rénale sont demeurées constantes. Chez les sujets qui ont reçu la ceftazidime par voie intraveineuse jusqu'à 10 jours, aucune accumulation du médicament ni altération de la pharmacocinétique n'a été signalée. L'ajout de probénécide n'a pas altéré la pharmacocinétique. L'éventail des valeurs du volume apparent de distribution et des clairances plasmatique et rénale est demeuré le même que pour les doses reçues par voie intramusculaire. L'augmentation de l'ASC proportionnelle à l'augmentation des doses montre que la cinétique de la ceftazidime est linéaire.

Distribution

- Liaison aux protéines**

Des études *in vitro* ont montré que, chez l'homme, 5 à 23 % de la ceftazidime se lient aux protéines sériques, indépendamment de la concentration du médicament.

- Concentrations tissulaires**

Le [Tableau 6](#) présente les concentrations thérapeutiques de la ceftazidime dans les tissus et liquides de l'organisme.

Tableau 6 Concentrations de la ceftazidime dans les tissus et liquides de l'organisme

Tissu ou liquide	Dose/voie	Nbre de patients	Moment du prélèvement après la prise	Concentration du médicament (mcg/mL ou mcg/g)
Urine	500 mg intramusculaire	6	0 à 2 h	2 100
	2 g intraveineuse	6	0 à 2 h	12 000

Tissu ou liquide	Dose/voie	Nbre de patients	Moment du prélèvement après la prise	Concentration du médicament (mcg/mL ou mcg/g)
Bile	2 g intraveineuse	3	90 min	36,4
Liquide synovial	2 g intraveineuse	13	2 h	25,6
Liquide péritonéal	2 g intraveineuse	8	2 h	48,6
Expectorations	1 g intraveineuse	8	1 h	9
Liquide céphalo-rachidien (méninges enflammées)	2 g q8h intraveineuse	5	120 min	9,4
Humeur aqueuse	2 g intraveineuse	13	1 à 3 h	11
Sérosité dans une phlyctène	1 g intraveineuse	7	2 à 3 h	19,7
Lymphes	1 g intraveineuse	7	2 à 3 h	23,4
Os	2 g intraveineuse	8	0,67 h	31,1
Myocarde	2 g intraveineuse	35	30 à 280 min	12,7
Peau	2 g intraveineuse	22	30 à 280 min	6,6
Muscle squelettique	2 g intraveineuse	35	30 à 280 min	9,4
Myomètre	2 g intraveineuse	31	1 à 2 h	18,7

La concentration de ceftazidime retrouvée dans le lait maternel de 11 femmes puerpérales après administration intraveineuse de 2 g, toutes les 8 heures, pendant 5 jours, a été déterminée par dosage biologique. La concentration moyenne (moyenne $\pm$ écart type) de ceftazidime a été de $3,8 \pm 2,0$ mcg/mL (avant la prise suivante), de $5,2 \pm 3,0$ mcg/mL (1 heure après la prise) et de $4,5 \pm 1,7$ mcg/mL (3 heures après la prise). L'excrétion du médicament dans le lait maternel est demeurée constante des jours 2 à 4 du traitement.

Métabolisme

L'absence de métabolites dans le sérum et l'urine indique que la ceftazidime n'est pas métabolisée.

Élimination

Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, la clairance hépatique (c.-à-d. l'excrétion biliaire) de la ceftazidime représente moins de 1 % de l'élimination du médicament par des voies autres que la voie rénale.

La clairance rénale moyenne de la ceftazidime était de 86 mL/min (gamme de valeurs de 46 à 145 mL/min). L'évaluation de la clairance plasmatique à 130 mL/min (gamme de valeurs de 103 à 199 mL/min) indiquait une élimination presque complète de la ceftazidime par voie rénale. L'administration de probénécide avant la prise de l'antibiotique n'a eu aucun effet sur la cinétique

d'élimination de la ceftazidime. Ce résultat révèle que la ceftazidime est éliminée par filtration glomérulaire et non par sécrétion tubulaire rénale.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

Nouveau-nés et nourrissons

Chez 53 nouveau-nés et nourrissons (âgés entre 1 jour et 12 mois) ayant reçu une seule injection intraveineuse en bolus de ceftazidime, à la dose moyenne de 31 mg/kg (25 à 35,7 mg/kg), en plus d'un autre traitement antimicrobien, la demi-vie sérique moyenne a été plus longue chez les bébés âgés de moins de 2 mois ($4,2 \pm 1,6$ h) que chez ceux âgés de plus de 2 mois ($2 \pm 0,6$ h). Les résultats figurent au [Tableau 7](#).

Tableau 7

	Concentrations sériques (mcg/mL), à différents moments après l'injection (moyenne $\pm$ écart type)				
Âge	3	5	6	7	8
< 2 mois (n = 30)	54,1 $\pm$ 28,7	-	31,2 $\pm$ 17,9	-	18,6 $\pm$ 12,1
2 - 12 mois (n = 23)	26,5 $\pm$ 10,7	12,3 $\pm$ 7,6	-	6,4 $\pm$ 6,0	3,3 $\pm$ 4,2

Dans une autre étude chez des enfants (âge moyen : 3,5 ans) souffrant d'infections à bactéries Gram négatif qui ont reçu une seule perfusion intraveineuse de 15 mg/kg (8 enfants) ou de 50 mg/kg (5 enfants) de ceftazidime durant 15 minutes, l'évaluation des concentrations sériques a été faite par dosage biologique et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques figurent au [Tableau 8](#).

Tableau 8 Valeurs des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant

Groupe	Nbre	Âge moyen (mois)	Dose (mg/kg)	Pic sérique (mg/L)	Demi-vie sérique (h)	Volume de distribution (L/kg)	Clairance plasmatique (mL/min/kg)
A	8	22,5	15	37,8	1,65	0,73	5,03
B	5	57,4	50	186,4	1,72	0,52	3,75

- **Personnes âgées**

Après une injection intraveineuse en bolus de 2 g, deux fois par jour, de ceftazidime à 13 personnes âgées, âge moyen de 77 ans (63 à 83 ans), et à 6 volontaires plus jeunes (24 à 32 ans), la demi-vie sérique moyenne du médicament était de 2,9 heures et 1,75 heure respectivement. Le traitement a été poursuivi chez les personnes âgées et aucune accumulation n'a été observée au jour 7.

- **Sexe**

Le volume de distribution est moins important chez la femme que chez l'homme, étant donné que le volume extracellulaire y est plus petit. À dose égale, les concentrations sériques chez la femme atteignent leur maximum plus lentement que chez l'homme et sont plus élevées.

- **Grossesse et allaitement**

Après l'injection intramusculaire de doses égales, les concentrations sériques de ceftazidime chez des femmes enceintes devant subir un avortement étaient près de 50 % moins élevées que celles de femmes qui n'étaient pas enceintes.

- **Insuffisance rénale**

Il se produit une augmentation marquée de la demi-vie d'élimination sérique lorsque la vitesse de filtration glomérulaire (VFG) est inférieure à 50 mL/min/1,73 m², d'où le tracé curviligne à la [Figure 5](#).

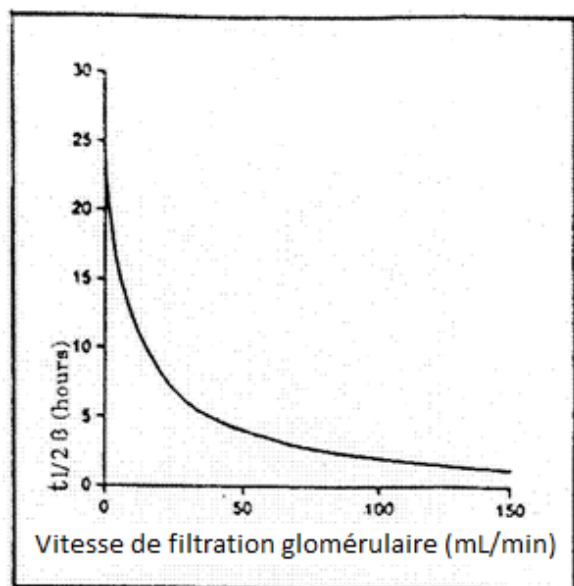


Figure 5 Évolution de la demi-vie d'élimination de la ceftazidime ($t_{1/2 \beta}$) par rapport à la vitesse de filtration glomérulaire.

Le Tableau 9 présente les valeurs des paramètres pharmacocinétiques obtenues après administration intraveineuse d'un bolus de 1 g de ceftazidime à 14 patients (âge moyen : 49 ans) souffrant d'insuffisance rénale grave et à 8 volontaires sains (âge moyen : 35 ans).

Tableau 9 Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques après administration intraveineuse de 1 g de ceftazidime

Groupe	C ₀ (mg/h/L)	ASC _t (mg/h/L)	β (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	V _{dB} (L)	RU (%)	VFG (mL/min)
Volontaires (8)	108	152	0,378	1,9	17,8	88	115
Patients (8)	70	1 360	0,061	16,7	19,2	24	12
Patients sous dialyse (6)	82	292	0,176	4,6	22,2	0	-

Groupe	C ₀ (mg/h/L)	ASC _t (mg/h/L)	β (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	V _{dB} (L)	RU (%)	VFG (mL/min)
C ₀ = Concentration hypothétique à t = 0 ASC _t = Aire sous la courbe décrivant la variation de la concentration sérique en fonction du temps, jusqu'à l'infini β = Constante de vitesse d'élimination sérique t _{1/2} = Demi-vie d'élimination sérique V _{dB} = Volume de distribution après la phase de distribution dans l'organisme RU = Récupération urinaire de 24 heures							

Dans une autre étude, après une seule injection intraveineuse, de 1 g de ceftazidime à 6 volontaires sains et 4 patients sous hémodialyse souffrant d'une néphropathie en phase terminale, la demi-vie terminale a varié de 1,3 à 1,7 heure et de 25,5 à 35,4 heures respectivement. Le volume apparent de distribution était semblable pour les deux groupes. La clairance en cours de dialyse a varié de 27 à 50 mL/min, alors que la clairance corporelle totale chez les volontaires sains a varié de 98 à 184 mL/min.

La demi-vie d'élimination obtenue chez les patients après une dialyse péritonéale a été semblable à celle obtenue chez les patients après une hémodialyse.

- **Fibrose kystique**

Dans une étude sur la pharmacocinétique de la ceftazidime administrée par perfusion intraveineuse à 50 mg/kg pendant 20 minutes chez 10 patients (4 femmes, 6 hommes; âge : 20,8 ± 4,8 ans) souffrant de fibrose kystique et chez 10 volontaires sains (3 femmes, 7 hommes; âge : 21,6 ± 1,9 ans), la demi-vie d'élimination sérique a été de 1,50 ± 0,19 heure et de 1,76 ± 0,21 heure respectivement. La clairance corporelle totale pour le groupe atteint de fibrose kystique a été de 142,4 ± 16,9 mL/min/1,73 m², soit 41,9 % plus élevée que celle du groupe témoin de 100,5 ± 10,3 mL/min/1,73 m². Bien que la récupération urinaire ait été la même dans les deux groupes de patients, la clairance rénale chez le groupe atteint de fibrose kystique a été 40,9 % plus élevée (130,1 ± 11,4 mL/min/1,73 m²) que celle du groupe témoin (92,7 ± 11,6 mL/min/1,73 m²).

La raison du changement de la clairance rénale de la ceftazidime chez les patients atteints de fibrose kystique demeure inconnue.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Poudre sèche

Conserver la Ceftazidime pour injection, USP à l'état sec à 15 et 30 °C et à l'abri de la lumière.

Solutions

Fioles de 1 g et de 2 g : Après la reconstitution, administrer les solutions dans les 12 heures si elles sont conservées à la température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) et dans les 48 heures si elles sont réfrigérées (à 2 et 8 °C).

Flacon de 6 g : Après la reconstitution, administrer la solution reconstituée et les solutions diluées dans les 8 heures si elles sont conservées à la température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) et dans les 48 heures si elles sont réfrigérées (à 2 et 8 °C). Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée après 8 heures si elle est conservée à la température ambiante et après 48 heures si elle est réfrigérée.

Incompatibilité

Ne pas ajouter de Ceftriaxone pour injection, USP aux produits du sang, aux hydrolysats de protéines ni aux acides aminés. De plus, on ne doit pas la mélanger à un aminoside.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

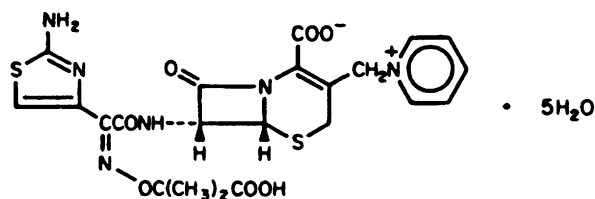
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Ceftazidime

Nom chimique : Pyridine, 1-[[[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)[(1-carboxy-1-méthyléthoxy)imino]acétyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en-3-yl]méthyl]- hydroxyde, sel interne, pentahydraté, [6R-[6 α ,7 β (Z)]].

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$

Poids moléculaire : 636,65 g/ mol

Propriétés physicochimiques : La ceftazidime se présente sous forme d'une poudre cristalline blanc crème qui est soluble dans l'acide, l'alcali et le sulfoxyde de diméthyle; légèrement soluble dans l'eau, le méthanol et le diméthylformamide; insoluble dans l'éthanol à 95 %, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le 1,4-dioxan, l'éther diéthylique, le toluène, l'essence minérale et le chloroforme.

La couleur des solutions de ceftazidime pour injection varie du jaune pâle à l'ambre, selon le diluant et le volume employés. Le pH des solutions fraîchement reconstituées se situe habituellement entre 5,0 et 7,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

15 MICROBIOLOGIE

Le [Tableau 10](#) compare l'activité *in vitro* de la ceftazidime contre différents micro-organismes aérobies et anaérobies à Gram positif ou négatif.

Tableau 10

Micro-organismes	Nbre de souche s	% cumulatif de souches inhibées aux concentrations indiquées (g/mL)										
		0,06	0,13	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16, 0	31, 0	62, 0
AÉROBIES GRAM NÉGATIF												
<i>Acinetobacter, esp.</i>	32	--	--	--	--	3	7	34	78	100		
<i>Bordetella pertussis</i>	9	--	--	78	100							
<i>Branhamella catarrhalis</i>	7	43	100									
<i>Citrobacter feundii</i>	21	10	29	62	76	90	--	95	--	100		
<i>Citrobacter, esp.</i>	18	39	78	94	100							
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7	14	--	43	71	86	--	100				
<i>Enterobacter cloacae</i>	62	10	22	70	81	86	87	92	--	94	95	98
<i>Escherichia coli</i>	125	43	74	92	96	--	97	98	100			
<i>Haemophilus ducreyi</i>	42	67	100									
<i>Haemophilus influenzae</i>	51	39	82	90	98	--	--	100				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	103	17	--	27	79	94	99	--	--	100		
<i>Klebsiella, esp.</i>	18	28	44	72	83	94	100					
<i>Legionella pneumophila*</i>	4	--	--	--	100							
<i>Morganella morganii</i>	34	71	85	94	--	--	--	97	--	100		
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	19	84	--	89	--	--	--	95	100			
<i>Neisseria meningitidis</i>	80	2	100									
<i>Proteus mirabilis</i>	106	99	100									
<i>Proteus rettgeri</i>	8	61	74	87	--	--	100					
<i>Proteus vulgaris</i>	38	87	--	97	--	100						
<i>Providencia, esp.</i>	46	30	70	78	89	98	100					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	127	2	--	5	18	52	85	97	100			
<i>Pseudomonas, esp.</i>	94 25	2 --	4 8	6 96	13 --	52 100	88	99	100			
<i>Salmonella, esp.</i>	31	34	66	97	100							

Micro-organismes	Nbre de souches	% cumulatif de souches inhibées aux concentrations indiquées (g/mL)										
		0,06	0,13	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	31,0	62,0
<i>Serratia marcescens</i>	69	51	71	87	100							
<i>Serratia, esp.</i>	10	10	50	70	--	--	90	100				
AÉROBIES GRAM POSITIF												
<i>Listeria monocytogenes</i>	10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
<i>Micrococcus, esp.</i>	13	--	--	--	--	8	23	31	46	100		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	--	--	--	--	--	22	78	100			
<i>Staphylococcus, esp.</i> (méthicillino-sensible)	36	--	--	--	--	3	--	64	100			
<i>Staphylococcus, esp.</i> (méthicillino-résistant)	24	--	--	--	--	--	--	4	--	8	64	100
<i>Streptococcus agalactiae</i> (groupe B)	5	--	100									
<i>Streptococcus faecalis</i>	29	--	--	--	--	--	--	--	--	62	69	76
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	17	83	100								
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8	75	100									
ANAÉROBIES GRAM NÉGATIF												
<i>Bacteroides fragilis</i>	62	--	--	--	--	--	--	--	--	--	21	55
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i>	8	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
<i>Fusobacterium, esp.</i>	15	--	21	--	--	--	--	36	--	50	79	86
<i>Veillonella, esp.</i>	22	--	9	--	--	14	--	36	41	64	86	91
ANAÉROBIES GRAM POSITIF												
<i>Actinomyces</i>	10	--	--	--	--	10	30	40	60	--	80	100
<i>Bifidobacterium, esp.</i>	7	--	--	--	--	14	29	43	--	71	86	--
<i>Clostridium difficile</i>	10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	10	20
<i>Clostridium perfringens</i>	29	--	4	--	--	7	--	18	57	86	96	100
<i>Peptococcus, esp.</i>	46	--	7	--	26	37	43	63	74	89	98	100
<i>Peptostreptococcus, esp.</i>	21	--	33	--	48	52	76	--	86	--	95	100

Micro-organismes	Nbre de souches	% cumulatif de souches inhibées aux concentrations indiquées (g/mL)										
		0,06	0,13	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	31,0	62,0
<i>Propionibacterium acnes</i>	91	--	--	--	--	--	13	46	76	98	100	
*On a observé une évolution de la maladie des légionnaires chez des patients traités par des antibiotiques qui avaient démontré une activité <i>in vitro</i> contre la bactérie responsable de cette maladie.												

Données sur l'inoculation

Les CMI de la ceftazidime ne varient pas significativement lorsque l'importance de l'inoculum de bactéries aérobies est entre 102 et 105 UFC/mL (unité formant colonie), mais une étude montre que les CMI augmentent de 8 à 128 fois lorsque l'importance de l'inoculum passe de 105 à 107 UFC/mL avec certaines *Enterobacteriaceae* : 10 isolats des espèces *Citrobacter*, 10 des espèces *Enterobacter* et 20 des espèces *Proteus* qui donnent de l'indole. Se reporter au [Tableau 11](#) pour connaître les CMI et CMB obtenues.

Tableau 11 CMI et CMB de la ceftazidime contre 110 isolats de 11 genres de bactéries

Micro-organismes (Nbre évalué)	CMI (mcg/mL)		CMB (mcg/mL)		Taux moyen
	Moyenne	90 %	Moyenne	90 %	CMB/CMI
<i>Citrobacter</i> (10)	0,35	1,00	0,33	1,00	0,94
<i>E. coli</i> (10)	0,16	0,12	0,18	0,25	0,13
<i>Enterobacter</i> (10)	0,60	8,00	0,65	8,00	1,08
<i>K. pneumoniae</i> (10)	0,18	0,12	0,19	0,12	1,06
<i>Proteus Providencia</i> -*	0,15	0,06	0,20	0,12	1,33
<i>Morganella</i> (20)					
<i>Pr. mirabilis</i> (10)	0,05	0,06	0,05	0,06	1,00
<i>Ser. marcescens</i> (10)	0,25	0,25	0,30	0,50	1,20
<i>Ps. aeruginosa</i> (10)	2,40	4,00	2,80	4,00	1,17
<i>Staph. aureus</i> (10)	9,60	16	12,80	16	1,33
<i>Str. faecalis</i> (10)	230	> 256	> 230	> 256	1,00
*Y compris <i>Pr. vulgaris</i> (6), <i>Prov. rettgeri</i> (7) et <i>Morg. morganii</i> (7).					

Le [Tableau 12](#) indique, en fonction de diverses bêta-lactamases, les taux d'hydrolyse de la ceftazidime et de deux autres céphalosporines par rapport à un taux d'hydrolyse de 100 pour la céfaloridine.

Tableau 12

Nom	Source	CFZ	CFX	CAZ
TEM-1	<i>E. coli</i>	18	< 1	0
TEM-2	<i>E. coli</i>	19	0	0
SHV-1	<i>K. pneumoniae</i>	< 1	0	0
OXA-1	<i>E. coli</i>	13	22	7
OXA-2	<i>E. coli</i>	150	0	0
OXA-3	<i>E. coli</i>	800	0	0
K1	<i>K. pneumoniae</i>	161	7	3
P99	<i>E. cloacae</i>	128	3	> 1
2046E	<i>C. intermedius b</i>	36	15	> 1
STH4	<i>B. fragilis</i>	61	0	1
PSE-1	<i>P. aeruginosa</i>	14	27	0
PSE-2	<i>P. aeruginosa</i>	30	16	30
PSE-3	<i>P. aeruginosa</i>	41	< 1	8
PSE-4	<i>P. aeruginosa</i>	10	1	2
S et A	<i>P. aeruginosa</i>	112	15	< 1
PC-1	<i>S. aureus</i>	115	0	30
Abréviations : CFZ, céfazoline; CFX, céfoxitine; CAZ, ceftazidime.				

Résistance provoquée

E. cloacae, *C. freundii* et *Pseudomonas aeruginosa* ont été rendus résistants à la ceftazidime par repiquages quotidiens, à la suite de quoi *Pseudomonas aeruginosa* a démontré une résistance croisée à d'autres bêta-lactamines, mais pas aux aminosides.

Antibiogrammes

Les résultats des antibiogrammes obtenus par la méthode des disques (disque de ceftazidime à 30 mcg) et par la méthode de dilutions devraient être interprétés en fonction des paramètres du [Tableau 13](#).

Tableau 13

	Diamètre du halo (disque de ceftazidime à 30 mcg)	CMI approximative correspondante (mg/L)
Sensibilité (aux doses habituelles)	= 18	≤8
Sensibilité moyenne	15 à 17	9 à 31
Résistance	≤14	= 32

Les antibiogrammes doivent s'effectuer avec des disques contenant ceftazidime en raison de son activité éprouvée *in vitro* contre certaines souches qui, en présence d'autres bêta-lactamines, sont résistantes.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Les études des effets qu'entraîne l'administration de ceftazidime en doses uniques par voie intraveineuse et sous-cutanée chez la souris, le rat, le chien et le singe Rhésus sont résumées dans le [Tableau 14](#).

L'administration intraveineuse d'une dose élevée de ceftazidime a entraîné la mort d'un animal de chaque espèce et on a signalé de faibles signes de toxicité le jour de la prise seulement. Ces effets n'ont pas eu lieu chez le rat après administration sous-cutanée.

L'administration intraveineuse d'une dose unique de 1 500 mg a été tolérée chez le chien et le singe Rhésus qui ont manifesté des signes de toxicité : vomissements et salivation chez le chien et selles molles chez le singe.

Une étude comparative sur les ceftazidimes fabriquées par Glaxo et Lilly, après administration intraveineuse en dose unique de 2 000 mg/kg chez la souris, a donné les mêmes résultats pour les deux produits.

Toxicité subaiguë

- **Rats :**

L'administration quotidienne de ceftazidime en doses de 100, 300 et 900 mg par voie intraveineuse pendant 1 mois chez des rats (15/sexe/groupe) a entraîné des effets toxiques, sans toutefois causer la mort à 900 mg/kg.

Il n'y a pas eu de mortalité ou de variations significatives dans le gain de poids, la consommation d'aliments ou les valeurs des analyses biochimiques. On a relevé pour toutes les doses administrées de faibles variations hématologiques dont une baisse des valeurs érythrocytaires et du temps de céphaline activé, en plus d'une hausse légère du poids du foie et des reins. Cæcomégalie et formation de gouttelettes d'hyaline dans les tubules rénaux corticaux ont été les seules lésions observées attribuables au traitement.

Des injections intramusculaires quotidiennes pendant 12 semaines ont été bien tolérées chez le rat. Tous les animaux ont survécu au traitement et aucun symptôme physique ou comportemental anormal n'a été observé.

Tableau 14 Études de toxicité aiguë

Espèces	Animaux		Durée de l'étude (jours)	Voie	Doses mg/kg	Signes de toxicité	Résultats (LD ₅₀ mg/kg)
	M	F					
Ceftazidime							
Souris	50	50	14	intraveineuse	516 à 5 163	Faiblesse (jambe) et tremblements	> 5 163
Rat	30	30	14	intraveineuse	1033 ou 2581	Faiblesse (jambe)	> 2 581
Rat	-	30	14	Sous-cutané	1033 ou 2581	aucun	LDo > 2 581
Chien	1	1	14	intraveineuse	1500	Vomissements et salivation	LDo > 1 500
Singe Rhésus	1	1	14	intraveineuse	1500	Selles molles et diarrhée	LDo > 1 500
Souris	-	20	14	intraveineuse	2000 ^a	Faiblesse (jambe) et toilette médiocre	> 2 000
Souris	-	20	14	intraveineuse	2000 ^b	Faiblesse (jambe), toilette médiocre et hypoactivité	> 2 000
a Ceftazidime de Glaxo							
b Ceftazidime de Lilly							

À 900 mg/kg/jour, la numération érythrocytaire a augmenté chez les femelles et elle a diminué chez les mâles. Les valeurs d'autres paramètres ont également subi des variations : baisse des valeurs se rapportant aux phosphatases alcalines sériques, à l'ALT, à l'hématocrite et à l'hémoglobine; augmentation des valeurs pour la créatinine sérique, la bilirubine, le potassium, l'azote uréique du sang et l'AST; et irrégularité des valeurs pour le nombre de lymphocytes et de neutrophiles.

On a observé dans les groupes recevant 300 et 900 mg/kg/jour une augmentation du taux de cholestérol sérique, du débit urinaire et du pH; une diminution du poids spécifique; et une irrégularité des concentrations sériques de protéines.

- **Chiens :**

Pendant 1 mois, des doses de 250, 500 ou 1 000 mg/kg/jour ont été administrées par voie intraveineuse à des chiens (2/sexe/groupe) qui ont tous survécu à l'étude et présenté vomissements, salivation et selles molles et/ou mucoïdes. Aucun effet n'a été observé pour ce qui est du poids corporel, des

analyses chimiques et urinaires, de la moelle osseuse, de la formule leucocytaire ou du poids des organes. Quelques plaquettes de grandes dimensions, une baisse moyenne du nombre de plaquettes pour les chiens ayant reçu une dose élevée et des réactions bénignes au point d'injection ont été les seuls effets attribuables au traitement. Aucune accumulation de l'antibiotique n'a été observée.

Toxicité chronique

- **Rats :**

Pendant six mois, des doses de 60, 250 ou 1 000 mg/kg/jour ont été administrées par voie sous-cutanée à des rats (15/sexe/groupe) chez lesquels on n'a signalé ni mortalité ni aucun changement significatif dans la consommation d'aliments, les analyses chimiques ou urinaires. Diminution du gain de poids, de la numération érythrocytaire avec augmentation compensatrice du nombre de réticulocytes et de l'hématopoïèse systémique, augmentation du temps de céphaline activé, du poids des organes, cæcomégalie, irritation au point d'injection, dépôt d'hémosidérine dans les tubules rénaux, dégénérescence vacuolaire des tubules rénaux et présence de matériel amorphe phagocyté dans le cytoplasme des tubules rénaux corticaux et dans les cellules de Kupffer sont les réactions attribuables au traitement avec la dose élevée.

- **Chiens :**

Pendant 6 mois, des doses intraveineuses de 125, 250 ou 500 mg/kg/jour ont été administrées par voie intraveineuse à des chiens (4/sexe/groupe) qui ont tous survécu au traitement et qui n'ont présenté aucun vomissement. On a signalé pour le groupe recevant la dose moyenne et la dose élevée, des selles anormales, une augmentation du poids du foie et une pigmentation de l'épithélium des tubules rénaux corticaux. Au cours d'une autre étude étalée sur 6 mois où des doses s'élevant jusqu'à 850 mg/kg/jour ont été administrées par voie intraveineuse à des chiens, les effets secondaires attribuables au traitement ont été principalement : malaise pendant l'injection, salivation et vomissements. Les anomalies relevées chez le groupe recevant une dose moyenne et une dose élevée ont été : diminution des gammaglobulines sériques, de l'ALT et augmentation du cholestérol, de l'albumine et des protéines totales. L'autopsie a révélé hépatomégalie, phlébite au point d'injection, gouttelettes protéiniques dans les cellules du tubule contourné proximal et infiltration dans la prostate.

Études du pouvoir mutagène

Le pouvoir mutagène de la ceftazidime a été évalué dans divers examens *in vitro* et *in vivo* : test de Ames, test de fluctuation modifié, test de conversion génique de la levure, test du micronoyau chez la souris et de la réparation de l'ADN dans les cellules hépatiques du rat. Aucun effet mutagène n'a été observé.

Études de reproduction et du pouvoir tératogène

Pouvoir tératogène :

- **Souris :**

Des souris gravides ont reçu des injections sous-cutanées de 1 500, 3 250 ou 6 500 mg/kg/jour de ceftazidime du jour 6 au jour 15 (période d'organogenèse). On a laissé 8 souris du groupe témoin et 8 du groupe recevant 6 500 mg/kg/jour mettre bas et s'occuper de leurs petits jusqu'à leur sevrage. Au jour 18 de la gestation, les autres ont été sacrifiés et le contenu de l'utérus a été examiné.

L'incidence globale des anomalies squelettiques a été de 15 % dans le groupe témoin, de 20 % dans le groupe recevant 3 250 mg/kg/jour et de 24 % dans celui recevant 6 500 mg/kg/jour. La fusion oblique des sternèbres a été la principale anomalie observée. Les anomalies des côtes ont été plus fréquentes dans le groupe recevant la dose élevée que dans le groupe témoin. Dans le groupe ayant reçu 6 500 mg/kg, un fœtus avait des côtes surnuméraires sur les vertèbres cervicales 6 et 7 et un autre avait un os hyoïde bifide.

Le nombre de souriceaux nés vivants par portée et le poids des portées dans le groupe de souris recevant la dose élevée (6 500 mg/kg) étaient significativement plus faibles par rapport au groupe témoin.

- **Lapins :**

Des lapines Dutch ont reçu, chaque jour, du jour 6 au jour 18 (période d'organogenèse), des injections intramusculaires de 0, 25, 50, 100 ou 200 mg/kg de ceftazidime. Le jour 29, les lapines ont été sacrifiées et le contenu de l'utérus a été examiné.

Vingt-neuf lapines qui avaient reçu de la ceftazidime ont été trouvées mortes (18) ou ont dû être sacrifiées (11) en raison de leur état de santé (diarrhée, émaciation) ou parce qu'elles avaient avorté. Une lapine du groupe témoin a été trouvée morte au jour 10 de sa gestation. L'incidence de la mortalité n'était pas liée à la dose (la plus forte incidence est survenue dans le groupe qui avait reçu 25 mg/kg/jour).

Une diminution du poids corporel a été signalée durant la première semaine de traitement, phénomène qui a continué pendant toute la durée de l'étude chez les lapines qui avaient reçu une dose de ceftazidime supérieure à 25 mg/kg/jour.

Les résultats de l'examen du contenu utérin sont présentés dans le [Tableau 15](#).

Tableau 15

Observation	Témoin	25 mg/kg Ceftazidime	50 mg/kg Ceftazidime	100 mg/kg Ceftazidime	200 mg/kg Ceftazidime
Nidations	7	6	6	6	6
Résorptions	1	1	2	2	4
Fœtus vivants	6	5	4	4	3
Poids de la portée vivante (g)	191	153	136	141	138
Poids moyen des fœtus vivants dans une portée (g)	31,4	30,2	28,6	26,9	24,5
Poids moyen du placenta dans une portée (g)	3,93	4,56	3,56	3,87	2,91

Deux fœtus sont morts : 1 dans le groupe témoin (pattes avant fléchies) et 1 dans le groupe qui avait reçu 25 mg/kg/jour. Chez 3 fœtus (du groupe ayant reçu 25 mg/kg/jour) d'une même portée, qui en comptait 5, une ou plus d'une des anomalies externes suivantes ont été notées : anencéphalie, gastroschisis, absence des premiers et troisièmes doigts des deux pattes avant, absence du quatrième doigt de la patte arrière droite, queue en tire-bouchon, craniorachischisis, absence de mandibule, yeux

ouverts, bourgeon des membres thoraciques et pelviens, bourgeon caudal et appendiculaire, organes thoraciques et abdominaux exposés.

Étude périnatale et postnatale

À des groupes de 20 rates (âgées d'environ 10 semaines; poids corporel : 200 g), on a injecté par voie sous-cutanée 100, 500 ou 2 500 mg/kg de ceftazidime, chaque jour, à compter du jour 17 de la gestation jusqu'au jour de la parturition et ensuite du jour 1 au jour 21 inclusivement après la mise bas.

Aucun effet indésirable important n'a été observé durant la gestation, sauf chez les animaux du groupe ayant reçu la dose élevée (2 500 mg/kg), une élimination de quantités importantes de selles molles et humides. Durant les deuxième et troisième semaines de la période de lactation, les mères traitées par la ceftazidime ont gagné du poids plus rapidement que les mères du groupe témoin, phénomène lié à la dose. À la fin (jour 21 après la mise bas), les lapereaux du groupe ayant reçu la dose élevée (2 500 mg/kg) avaient gagné beaucoup moins de poids (47,95 g) que les lapereaux du groupe témoin (52,23 g) ($p < 0,05$). Ce phénomène a été observé durant toute la période de lactation.

Fécondité et reproduction

Des groupes de 20 souris mâles et de 40 souris femelles ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de solution saline ou de ceftazidime, durant la période de gamétogenèse et de l'accouplement, et, en plus dans le cas des femelles, durant toute la gestation. Les mâles ont été traités pendant 60 jours avant l'accouplement et les femelles pendant 14 jours. La moitié des souris gravides ont été sacrifiées au jour 18 de leur gestation; les autres ont mis bas et ont élevé leurs petits durant 21 jours. Deux souriceaux de chaque portée ont été gardés en vie afin de déterminer les effets du médicament sur la fécondité de la génération F1.

Le traitement par la ceftazidime n'a eu aucun effet indésirable sur la fécondité des souris mâles ou femelles.

La forte incidence des anomalies squelettiques dans tous les groupes s'explique par le grand nombre de fœtus présentant des côtes surnuméraires. L'incidence des anomalies des os a été significativement plus forte dans le groupe recevant la dose élevée (6 500 mg/kg/jour) que dans le groupe témoin. Au cours de la lactation, le poids moyen des petits (génération F1) des groupes ayant reçu les doses moyennes (3 250 mg/kg/jour) et la dose élevée (6 500 mg/kg/jour) a été plus faible que chez le groupe témoin, mais la différence n'a pas été statistiquement significative.

Il n'y a eu aucune différence significative du taux de gestation dans tous les groupes de la génération F1.

Le poids moyen des petits (génération F2) durant la lactation, dans le groupe ayant reçu la dose élevée, a été régulièrement moindre que celui des petits du groupe témoin, mais les différences n'ont pas été statistiquement significatives, et s'expliquaient par le plus faible poids des mères.

Autres études

- **Études de néphrotoxicité chez le lapin :**

Dans une étude comparant l'administration sous-cutanée d'une dose unique de ceftazidime (354 et 708 mg/kg) et de céfazoline sodique (400 et 800 mg/kg), les taux sériques de l'azote uréique, la créatinine, le glucose et la bilirubine totale, et l'activité des phosphatases alcalines et de l'alanine-aminotransférase ont indiqué une néphrotoxicité pour la céfazoline, mais pas pour la ceftazidime.

Dans une autre étude semblable (2 000 mg/kg), avec perfusion intraveineuse, une néphrotoxicité moyenne et grave s'est manifestée chez les lapins recevant respectivement le nafate de céfamandole ou la céfazoline sodique, alors qu'aucun signe de toxicité ne s'est manifesté chez ceux recevant la ceftazidime ou la céfazoline sodique.

Chez la souris femelle, des doses uniques sous-cutanées de 8 000 et 10 000 mg/kg de ceftazidime ont provoqué une nécrose de coagulation des tubules rénaux corticaux et, chez les rats mâles (doses uniques $\geq 4\,000$ mg/kg), une nécrose aiguë des tubules rénaux corticaux et une élévation de l'azote uréique sérique.

L'ajout d'un aminoside au traitement des rats mâles par la ceftazidime n'a pas potentialisé la néphrotoxicité de ces deux agents pris isolément, mais a entraîné moins de nécrose des tubules rénaux juxtamédullaires qu'aurait entraînée l'aminoside pris seul.

- **Irritation causée par l'administration intramusculaire chez le lapin :**

Dans une étude sur le lapin recevant par voie intramusculaire une dose unique de 0,5 mL d'eau stérile injectable ou une solution aqueuse de ceftazidime ou de nafate de céfamandole à 25 %, toutes ces substances, y compris l'eau stérile injectable, ont causé nécrose et inflammation musculaire. L'irritation musculaire était plus marquée avec la ceftazidime qu'avec l'eau stérile injectable (d'après le taux de créatine-kinase et les résultats des analyses histologiques) et moindre avec le nafate de céfamandole.

- **Irritation causée par l'administration intraveineuse :**

L'autopsie après une étude sur des chiens recevant une dose intraveineuse pendant 28 semaines a révélé une phlébite au point d'injection.

- **Tests d'hémolyse et de la floculation sérique :**

Ces tests ont été effectués à la suite de la décision d'administrer la ceftazidime par voie parentérale. Ils n'ont révélé aucune floculation dans le sang du rat ou du chien ayant reçu 250 mg/mL de ceftazidime, mais seulement une faible hémolyse *in vitro* dans le sang du chien et aucune hémolyse chez le rat.

- **Études sur la ceftazidime contenant des polymères :**

Au cours d'une étude sur la néphrotoxicité chez le lapin, la mort inattendue des animaux ayant reçu des doses élevées a permis de penser que certains lots de ceftazidime pouvaient contenir des impuretés polymériques. D'autres analyses ont par la suite démontré que cette néphrotoxicité était liée à la présence de polymères de poids moléculaire élevé; cette constatation a donné naissance à une série d'études, s'étendant jusqu'à un mois, sur divers taux de polymères contenus dans la ceftazidime administrée chez le rat, la souris et le chien. Chez la souris recevant une dose de 5 000 mg/kg, on a observé une amplification de la toxicité aiguë, et, plus important encore, la présence de substances étrangères phagocytées dans les cellules de Kupffer. Les mêmes observations ont été faites chez le chien recevant pendant un mois par voie intraveineuse, 500 ou 1 000 mg/kg/jour de ceftazidime contenant 0,6 % de polymères. Aucun effet n'a été observé dans le groupe recevant 100 mg/kg. Les résultats de ces études ont permis l'établissement d'une norme de concentration de polymères dans la ceftazidime à 0,3 % au plus.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

^{Pr}CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP, Poudre stérile pour solution Firole de 1 g, 2 g, 3 g et 6 g, numéro de contrôle de la présentation 227800, Monographie de produit, SteriMax Inc. (27 mai 2019).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrCEFTAZIDIME POUR INJECTION, USP

Poudre stérile pour solution

Veuillez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre la **Ceftazidime pour injection, USP**. L'information présentée ici est un résumé du produit et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé à propos de votre état médical et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont maintenant disponibles sur la **Ceftazidime pour injection, USP**.

Pour quoi la Ceftazidime pour injection, USP est-elle utilisée?

La Ceftazidime pour injection, USP est utilisée pour traiter les infections suivantes qui sont prouvées ou fortement soupçonnées d'être causées par certaines bactéries :

- pneumonie (infection pulmonaire)
- infections de la peau
- infections de la vessie (voies urinaires)
- infections du sang
- infections des os
- infections autour des organes internes (péritonite)

Les agents antibactériens comme la Ceftazidime pour injection, USP traitent uniquement les infections d'origine bactérienne et ne ciblent pas les infections virales comme le rhume simple. Bien qu'il soit possible que vous vous sentiez mieux dès le début du traitement, vous devez utiliser la Ceftazidime pour injection en suivant à la lettre les directives reçues. L'usage abusif ou excessif de la Ceftazidime pour injection, USP peut entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par la Ceftazidime pour injection, USP (résistance), ce qui veut dire que l'emploi ultérieur de la Ceftazidime pour injection, USP ne sera plus efficace pour vous. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Comment la Ceftazidime pour injection, USP agit-elle?

La Ceftazidime pour injection, USP contient un médicament appelé ceftazidime. La Ceftazidime est un antibiotique qui tue les bactéries dans votre corps.

Quels sont les ingrédients de la Ceftazidime pour injection, USP?

Ingrédient médicinal : ceftazidime

Ingrédient non médicinal : carbonate de sodium

La Ceftazidime pour injection, USP est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre pour solution

- 1 g / fiole
- 2 g / fiole
- 6 g / fiole

Ne prenez pas la Ceftazidime pour injection, USP si :

- Vous êtes allergique à la ceftazidime, aux antibiotiques céphalosporiniques ou à l'un des ingrédients de la Ceftazidime pour injection, USP. Voir [Quels sont les ingrédients de la Ceftazidime pour injection, USP?](#)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Ceftazidime pour injection, USP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- avez des antécédents de problèmes intestinaux tels qu'une colite (inflammation du côlon)
- avez ou développez une diarrhée sévère, car cela peut être le signe d'une affection plus grave
- souffrez ou avez souffert d'anémie (manque de fer dans le sang) après avoir pris des antibiotiques
- avez des problèmes rénaux
- êtes âgés de 65 ans ou plus
- vous avez eu des réactions allergiques à d'autres médicaments comme les antibiotiques
- prenez des diurétiques tels que le furosémide
- avez des restrictions sur la quantité de sodium que vous pouvez consommer
- êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir
- allaitez. La Ceftazidime pour injection, USP est excrétée dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

Surveillance et tests de laboratoire : La Ceftazidime pour injection, USP peut avoir un impact sur les résultats des analyses de sang et d'urine. Elle peut également provoquer une réaction faussement positive pour le sucre dans l'urine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec la Ceftazidime pour injection, USP :

- d'autres antibiotiques (comme le chloramphénicol)
- les diurétiques tels que le furosémide

- les contraceptifs oraux (œstroprogestatifs)

Comment prendre la Ceftazidime pour injection, USP :

- La Ceftazidime pour injection, USP sera d'abord mélangée à une solution.
- Votre professionnel de la santé vérifiera la solution pour s'assurer qu'elle n'est pas trouble ou qu'elle ne fuit pas.
- La Ceftazidime pour injection, USP vous sera administrée par un professionnel de la santé sous forme d'injection dans une veine, de perfusion (goutte à goutte lente) dans une veine ou d'injection dans un muscle.

Dose habituelle :

La dose habituelle et la durée du traitement par la Ceftazidime pour injection, USP sont différentes pour chacun. Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient. Votre dose et la fréquence de vos prises vont dépendre :

- de votre âge
- du type d'infection dont vous souffrez
- de la gravité de l'infection
- des autres affections ou maladies dont vous souffrez, notamment si vous avez des problèmes rénaux.

Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur le nombre de doses de Ceftazidime pour injection, USP dont vous aurez besoin ou sur le moment où vous les recevrez.

Surdosage :

Si vous croyez avoir trop pris de Ceftazidime pour injection, USP, communiquez avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la Ceftazidime pour injection, USP?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez la Ceftazidime pour injection, USP. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure, entre autres :

- gonflement, rougeur ou douleur près du point d'injection
- diarrhée, nausées, vomissements, mal de ventre
- taches blanches dans la bouche ou la gorge (infection à levures, muguet)
- infection vaginale à levures chez les femmes
- mal de tête, étourdissements

- bouffées vasomotrices (rougeur du visage)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et cherchez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
COMMUN			
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.	X		
Colite pseudomembraneuse (inflammation du gros intestin) : diarrhée sévère, généralement avec du sang et du mucus, douleurs abdominales et fièvre.			X
TRÈS RARE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, sensation de malaise et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			X
Troubles du système nerveux : tremblements, secousses musculaires, voir des choses qui ne sont pas là, picotements.			X
Convulsions (crise) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.	X		
Troubles du foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.	X		
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : peau pâle, sensation de fatigue ou de faiblesse, vertiges, évanouissement, soif, respiration rapide.			X
Infection : fièvre, rythme cardiaque élevé, le patient ne se sent pas bien ou présente			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et cherchez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
d'autres signes d'infections nouvelles ou en cours.			
INCONNU			
Réactions cutanées indésirables graves (SCAR) (réactions cutanées graves pouvant également affecter d'autres organes) : desquamation, écaillage ou formation de cloques sur la peau (avec ou sans pus) pouvant également affecter les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, changement de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, violacé); gonflement et rougeur des yeux ou du visage; sensation de grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, gonflement des glandes, toux; essoufflement, douleur ou gêne thoracique.			X
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : diarrhée sévère ou persistante, douleurs abdominales, nausées et vomissements, fièvre.			X
Éosinophilie (augmentation du nombre de certains globules blancs) : douleurs abdominales, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante.		X	
Diminution des globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures et symptômes pseudogrippaux.		X	

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

Déclaration des effets indésirables

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

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver la poudre de Ceftriaxone pour injection, USP entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants

Pour en savoir davantage au sujet de la Ceftriaxone pour injection, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez les renseignements thérapeutiques intégraux rédigés à l'intention des professionnels de la santé, qui incluent également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); le site Web du fabricant (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou composer le 1-877-821-7724.

Ce dépliant a été rédigé par :

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

Dernière révision : 17 février 2022