

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrceftAZidime pour injection BP

Poudre pour solution, 1 g, 2 g, 3 g et 6 g de Ceftazidime (sous forme de ceftazidime pentahydratée) par fiole

Pour administration intraveineuse ou intramusculaire

BP

Antibiotique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario) L6H 6R4

Date d'approbation initiale :
Le 23 février 2015

Date de révision :
Le 02 mai 2023

Numéro de contrôle : 269730

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sections	Date
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	05/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, 4.3 Reconstitution, 4.4 Administration	05/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Diarrhées associées à Clostridium difficile, Immunitaire, Neurologique, Rénale, Peau	05/2023
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	05/2023

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
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	10
4.4 Administration	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	15
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Allaitement	19

7.1.3	Enfants.....	19
7.1.4	Personnes âgées	19
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	20
8.1	Aperçu des effets indésirables	20
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	20
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	21
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	21
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interférences avec les épreuves de laboratoire	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique	24
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	38
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
	PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	39
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	39
14	ESSAIS CLINIQUES	40
15	MICROBIOLOGIE	40
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	46
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	58
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	59

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'emploi de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP (Ceftazidime pentahydratée) est indiqué pour le traitement des infections causées par des souches sensibles des micro-organismes identifiés comme agents causals des maladies suivantes :

Infections des voies respiratoires inférieures

Pneumonies causées par *Pseudomonas aeruginosa*; *Hæmophilus influenzae*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline; les espèces de *Klebsiella*; les espèces d'*Enterobacter*; *Proteus mirabilis*; *Escherichia coli*, les espèces de *Serratia*; *Streptococcus pneumoniae* et les souches (méthicillinosensibles) de *Staphylococcus aureus*.

Infections des voies urinaires

Causées par *Pseudomonas aeruginosa*; les espèces d'*Enterobacter*; les espèces de *Proteus* (à indole positif ou négatif); les espèces de *Klebsiella*; et *Escherichia coli*.

En raison de la nature des affections sous-jacentes qui prédisposent généralement les patients aux infections à *Pseudomonas* des voies respiratoires inférieures et des voies urinaires, il est possible qu'on n'obtienne pas de bonne réponse clinique, accompagnée de l'élimination des bactéries en cause, même si celles-ci sont sensibles à l'antibiotique *in vitro*.

Infections de la peau et des structures cutanées

Causées par *Pseudomonas aeruginosa*; les espèces de *Klebsiella*; *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis*; les espèces d'*Enterobacter*; les souches (méthicillinosensibles) de *Staphylococcus aureus*; et *Streptococcus pyogenes*.

Bactériémies/septicémies

Causées par *Pseudomonas aeruginosa*; les espèces de *Klebsiella*; *Escherichia coli*; les espèces de *Serratia*; *Streptococcus pneumoniae*; les souches (méthicillinosensibles) de *Staphylococcus aureus*; et *Staphylococcus epidermidis*.

Infections des os

Causées par *Pseudomonas aeruginosa*; *Proteus mirabilis*; les espèces d'*Enterobacter*; et les souches (méthicillinosensibles) de *Staphylococcus aureus*.

Péritonites

Causées par *Escherichia coli*; les espèces de *Klebsiella* et de *Peptostreptococcus*. Les patients infectés par des espèces de *Bacteroides* ont également répondu au traitement.

Méningites

Causées par *Hæmophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*. CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP a également été utilisé avec succès dans le traitement d'un certain nombre de cas de méningite à *Pseudomonas æruginosa*.

Avant d'amorcer un traitement, on doit procéder à des cultures bactériennes afin d'identifier l'agent en cause et de déterminer sa sensibilité à CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP. On peut instaurer le traitement avant de connaître les résultats des épreuves de sensibilité. Il pourra cependant être nécessaire de le modifier dès que les résultats seront 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 CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP et d'autres agents antibactériens, on doit utiliser CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP 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

Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (âgée de 0 mois à 18 ans). Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Nourrissons et enfants](#) et [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Chez les personnes âgées gravement malades présentant une clairance rénale réduite de la ceftazidime, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 3 g.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté une hypersensibilité à la ceftazidime ou à toute autre céphalosporine. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Anémie hémolytique** : Ceftazidime pour injection BP ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des antécédents d'anémie hémolytique associée aux céphalosporines, car la récurrence de l'hémolyse est beaucoup plus grave. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anémie hémolytique](#), [8.4 Résultats de laboratoire anormaux](#), and [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#).
- **Hypersensibilité** : Des cas d'hypersensibilité (anaphylactique) et d'effets indésirables cutanés graves (SCAR), parfois mortels, ont été rapportés chez des patients traités par des bêta-lactamines. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité](#) and [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On peut administrer CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP par voie intraveineuse ou intramusculaire, après reconstitution. La posologie et la voie d'administration sont dictées par la gravité de l'infection, la sensibilité des micro-organismes en cause 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 dose quotidienne recommandée de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP est de 0,5 à 6 g, fractionnée en prises égales toutes les 8 à 12 heures (voir tableau 1).

TABLEAU 1

TYPE D'INFECTION	DOSE QUOTIDIENNE EN GRAMMES	FRÉQUENCE ET VOIE D'ADMINISTRATION
Pneumonie sans complication ou infection des structures de la peau	1,5 à 3	0,5 à 1 g par voie i.m. ou i.v. toutes les 8 h
Infections des voies urinaires sans complications	0,5	250 mg par voie i.m. ou i.v. toutes les 12 h
Infections des voies urinaires avec complications	1,0 à 1,5	500 mg par voie i.m. ou i.v. toutes les 8 h ou 12 h

TYPE D'INFECTION	DOSE QUOTIDIENNE EN GRAMMES	FRÉQUENCE ET VOIE D'ADMINISTRATION
Infections des os	4	2 g par voie i.v. toutes les 12 h
Péritonite ou septicémie	6	2 g par voie i.v. toutes les 8 h
Méningite	6	2 g par voie i.v. toutes les 8 h

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 BP 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 :

La ceftazidime est excrétée presque exclusivement par filtration glomérulaire. C'est pourquoi il faut ajuster la posologie de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP pour tenir compte de sa plus faible excrétion chez les patients dont la vitesse de filtration glomérulaire (VFG) est inférieure ou égale à 50 mL/min (0,83 mL/s). La posologie d'entretien à suivre après une dose d'attaque de 1 g est indiquée au tableau 2.

TABLEAU 2 : Doses d'entretien recommandées de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP dans les cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine		Dose unitaire recommandée de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP		Fréquence des doses*
mL/min/1,73 m ²	mL/s/1,73 m ²	Infections modérées	Infections graves	
31 à 50	0,51 à 0,83	1 g	1,5 g	Toutes les 12h
16 à 30	0,26 à 0,5	1 g	1,5 g	Toutes les 24h
6 à 15	0,10 à 0,25	500 mg	750 mg	Toutes les 24h
< 5	< 0,09	500 mg	750 mg	Toutes les 48h

* Si la gravité de l'infection commande une augmentation de la fréquence des prises, on utilisera la concentration sérique de ceftazidime comme point de référence.

Quand seul le taux de créatinine sérique est connu, la clairance de la créatinine peut être calculée à l'aide des formules suivantes. La valeur de la créatinine sérique doit refléter une fonction rénale à l'équilibre :

Hommes

Clairance de la créatinine (mL/s) = $\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{49 \times \text{taux de créatinine sérique (mcmol/L)}}$

OU

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

Femme

0,85 x la valeur calculée pour l'homme.

La demi-vie moyenne d'élimination sérique de la ceftazidime chez les patients atteints d'insuffisance rénale complète est passée de 24 à 35,4 heures entre les dialyses à 2,8 à 4,6 heures durant l'hémodialyse. Il est par conséquent recommandé d'administrer une dose d'attaque de 1 g, suivie d'une dose de 0,5 à 1 g après chaque séance d'hémodialyse. Le taux sérique de ceftazidime doit être surveillé attentivement et servir de point de référence pour ajuster la posologie.

On peut également utiliser CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP chez les patients qui subissent une dialyse péritonéale ou une dialyse péritonéale continue ambulatoire. Chez de tels patients, il est suggéré d'administrer une dose d'attaque de 1 g, suivie, toutes les 24 heures, d'une dose de 500 mg. Le taux sérique de ceftazidime doit être surveillé attentivement et servir de point de référence pour ajuster la posologie.

Chez les patients accusant une insuffisance rénale et faisant l'objet d'une hémofiltration à faible débit, il convient de suivre la posologie recommandée en présence d'une atteinte rénale. Chez les insuffisants rénaux faisant l'objet d'une hémodialyse artérioveineuse continue ou d'une hémofiltration à haut débit, on peut administrer 1 g de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP par jour en une seule dose ou en prises fractionnées.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'innocuité et l'efficacité de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP chez des patients faisant l'objet d'une hémofiltration veineuse continue ou d'une hémodialyse veineuse continue. Les données d'un modèle pharmacocinétique provenant d'un nombre limité de patients atteints d'insuffisance rénale terminale donnent à penser que la clairance de la ceftazidime dépend de la vitesse d'ultrafiltration ainsi que de la fonction rénale résiduelle des patients faisant l'objet d'une hémofiltration veineuse continue. Cependant, chez les patients faisant l'objet d'une hémodialyse veineuse continue, la clairance de la ceftazidime dépend de la vitesse d'ultrafiltration, du volume de diluant et de la fonction rénale résiduelle. Par conséquent, on peut envisager d'administrer une dose d'attaque de 1 à 2 g, suivie d'une dose d'entretien de 0,25 à 2 g toutes les 12 heures (dose quotidienne totale de 0,5 à 4 g) ou de 0,5 à 2 g toutes les 12 heures (dose quotidienne totale de 1 à 4 g) chez les patients faisant l'objet d'une hémofiltration veineuse continue ou d'une hémodialyse veineuse continue, respectivement.

L'optimisation de la dose de chaque patient doit reposer sur le jugement clinique et se fonder sur la gravité de l'infection, la sensibilité du micro-organisme en cause et la surveillance thérapeutique. Il convient d'adapter la posologie de façon à conserver des concentrations médicamenteuses correspondant à au moins 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les agents pathogènes gram-négatifs sensibles.

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 :

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez le patient présentant une dysfonction hépatique si sa fonction rénale n'est pas atteinte (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

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

Type d'infection	Group d'âge	Posologie
Autres que méningite	1 mois à 2 mois	25 à 50 mg/kg par voie i.v. toutes les 12 h, maximum : 6 g/jour
	2 mois à 12 ans	30 à 50 mg/kg par voie i.v. toutes les 8 h, maximum : 6 g/jour
Méningite	1 mois à 12 ans	50 mg/kg par voie i.v. toutes 8 h, maximum : 6 g/jour

Chez l'enfant, la dose quotidienne maximale est de 6 g.

Nouveau-nés (âgés de 0 à 28 jours)

La posologie recommandée chez les nourrissons âgés d'un mois ou moins est de 25 à 50 mg/kg de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP, administré deux fois par jour.

Les données indiquent que la demi-vie de la ceftazidime chez le nouveau-né s'accroît avec le degré de prématurité de ce dernier et qu'elle peut être de 3 à 4 fois supérieure à celle observée chez l'adulte. Il peut être nécessaire de réévaluer l'intervalle entre les doses selon le degré de prématurité du nouveau-né. De plus, la clairance peut augmenter rapidement au cours des 2 à

3 premières semaines suivant la naissance, ce qui peut commander une réévaluation de la dose et/ou de l'intervalle d'administration.

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: Le mélange (la solution) doit être inspecté à l'œil avant l'administration pour en vérifier la limpidité et pour déceler la présence de particules, précipités, altération de la couleur ou fuite chaque fois que le contenant et la solution s'y prêtent. Ne pas utiliser les solutions qui présentent un aspect trouble, des particules, un précipité, une coloration anormale ou des fuites. Il faut s'assurer d'éliminer la pression positive créée par l'adjonction d'un solvant dans la fiole.

Usage intramusculaire

- **Solutions pour la reconstitution**

Eau stérile pour injection ou, le cas échéant, eau bactériostatique injectable contenant de l'alcool benzylique ou des parabènes (ne pas utiliser chez le nouveau-né), chlorhydrate de lidocaïne injectable à 0,5 % p/v ou à 1 % p/v.

Tableau de reconstitution

Format	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume utilisable approximatif	Concentration moyenne approximative
1 g	3 mL	3,9 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

Reconstituer selon les indications suivantes :

Tableau de reconstitution

Format	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume utilisable approximatif	Concentration moyenne approximative
1 g	10 mL	10,9 mL	100 mg/mL
2 g	10 mL	11,7 mL	175 mg/mL

Bien agiter jusqu'à dissolution complète. La solution ainsi préparée peut être diluée de nouveau au volume désiré en utilisant l'une ou l'autre des solutions énumérées sous la rubrique « Solutions pour perfusion i.v. ». 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 : Reconstituer de la manière décrite précédemment.

Perfusion intraveineuse intermittente : Reconstituer de la manière décrite précédemment pour les fioles contenant 1 ou 2 g de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP.

Perfusion intraveineuse continue : Pour reconstituer, ajouter 10 mL d'eau stérile pour injection à une fiole de 1 g ou de 2 g de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP. Après reconstitution, le volume désiré de la solution ainsi reconstituée peut être ajouté à une bouteille contenant l'une des solutions énumérées sous la rubrique « Solutions pour perfusion i.v. ».

Fiole grand format pour le secteur hospitalier (6 g et 3 g)

Ce format n'est disponible que dans les hôpitaux où existe déjà un programme reconnu d'addition aux solutés.

CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP ne contient aucun agent de conservation. Le grand format d'hôpital sert à préparer de multiples solutions à administrer par voie i.v. seulement, en ne faisant qu'une seule ponction de prélèvement. Reconstituer en ajoutant 13 mL et 26 mL d'eau stérile pour injection pour les fioles de 3 g et de 6 g, respectivement.

Tableau de reconstitution

Format	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume utilisable approximatif	Concentration moyenne approximative
6 g	26 mL	30 mL	200 mg/mL
3 g	13 mL	15 mL	200 mg/mL

Agiter jusqu'à dissolution complète. La solution doit être utilisée pour préparer les multiples solutions dans les huit heures qui suivent sa reconstitution dans de l'eau stérile injectable, à la température ambiante (15 à 25 °C). Après ce laps de temps, toute solution reconstituée non

utilisée doit être jetée. Le volume désiré de solution reconstituée peut être ajouté à l'une ou l'autre solution i.v. suivante. 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 i.v.**

- Chlorure de sodium à 0,9 % injectable
- Lactate de sodium M/6 injectable
- Solution de Ringer USP injectable
- Solution de Ringer-lactate USP injectable
- Dextrose à 5 % injectable
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,225 % injectable
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % injectable
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % injectable
- Dextrose à 10 % injectable
- Sucre inverti à 10 % dans de l'eau injectable
- Normosol-M dans du dextrose à 5 % injectable
- Eau stérile pour injection

Lorsque la CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP 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 et de 2g intramusculaire / 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 et de 3 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.
2. Pour un flacon de 6 g, injecter 26 mL de diluant et pour un flacon de 3 g, injecter 13 mL de diluant pour donner une solution contenant environ 1 g de ceftazidime base par 5 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

On peut injecter CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP profondément dans une grosse masse musculaire, comme dans le quadrant supérieur externe du grand fessier ou dans le vaste externe du membre inférieur. La dose pour une seule injection i.m. de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP ne devrait pas dépasser 1 g.

Intraveineuse

La voie i.v. est recommandée chez les patients souffrant de septicémie, de péritonite ou d'autres infections sévères ou mettant leur vie en danger, ou chez les sujets qui courent de grands risques en raison de leur faible résistance, conséquence d'un état débilitant, tels la malnutrition, un traumatisme, une intervention chirurgicale, le diabète, une insuffisance cardiaque ou un cancer, particulièrement s'ils sont en état de choc ou s'ils sont à risque.

Perfusion intraveineuse intermittente

La solution reconstituée peut être injectée lentement dans une veine sur une période de 3 à 5 minutes ou dans la tubulure d'un nécessaire à perfusion. L'administration de toute autre solution doit être suspendue temporairement pendant la perfusion de la solution à base de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP.

Perfusion intraveineuse continue

On peut aussi administrer CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP sur une plus longue période.

REMARQUE : Si l'antibiothérapie consiste en une association de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP 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 BP 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 thrombocytopenie, 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 BP.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration / composition	Ingrédient non médicinal
Intramusculaire ou intraveineuse	Poudre stérile pour solution 1 g / fiole, 2 g / fiole, 3 g/ fiole, 6 g / fiole	Carbonate de sodium

Les fioles de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP contiennent un mélange de ceftazidime pentahydraté et de carbonate de sodium. Une fois constitué, on obtient de ce mélange une solution de ceftazidime sodique.

Le carbonate de sodium, à raison d'une concentration de 118 mg/g de ceftazidime, facilite la dissolution du médicament. La quantité totale de sodium contenu dans le mélange est d'environ 52 mg (2,3 mEq/g de ceftazidime).

Disponibilité des formes posologiques :

Les bouchons des flacons ne sont pas fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel.

CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP (injection i.m. ou i.v. directe) :

Les fioles contenant l'équivalent de 1 g de ceftazidime sont offertes en boîtes de 10.

CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP (injection ou perfusion i.v.) :

Les fioles contenant l'équivalent de 1 g ou de 2 g de ceftazidime sont offertes en boîtes de 10.

Les fioles contenant l'équivalent de 6 g de ceftazidime sont offertes en boîtes unitaires.

Les fioles contenant l'équivalent de 3 g de ceftazidime sont offertes en boîtes unitaires.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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.

Carcinogène et mutagène

On n'a effectué aucune étude à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène. Cependant, un test du micronoyau chez la souris ainsi qu'un test d'Ames n'ont fait ressortir aucun signe d'effets mutagènes.

Gastro-intestinal

On doit administrer CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP avec prudence aux personnes ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, surtout de colite.

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

On a fait état de maladie associée à *Clostridium difficile* par suite de l'emploi de nombreux antibactériens, y compris la ceftazidime. La gravité de la maladie associée à *Clostridium difficile* peut varier, allant d'une diarrhée légère à une colite fatale. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, du syndrome colectasique ou de perforation du côlon après la prise d'un antibactérien. On a signalé la maladie associée à *Clostridium difficile* plus de 2 mois après l'emploi d'antibactériens.

L'antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, responsables de l'installation de la maladie à *Clostridium difficile*. Cette dernière peut entraîner une morbidité importante et une mortalité et s'avérer réfractaire au traitement antibiotique.

Si le diagnostic de maladie associée à *Clostridium difficile* est soupçonné ou confirmé, on doit amorcer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers répondent habituellement à

l'arrêt de la prise des antimicrobiens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit songer à prendre en charge le patient par l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines, et par l'instauration d'une antibiothérapie par un médicament cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. On doit recourir à l'évaluation chirurgicale si elle est indiquée sur le plan clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Comme pour les autres antibiotiques, l'emploi prolongé de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP 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*, *Enterobacteriaceæ*, les espèces *Acinetobacter* et *Pseudomonas* ont manifesté une résistance.

Hématologique

- **Anémie hémolytique**

IL ne faut pas employer CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP chez les patients ayant des antécédents d'anémie hémolytique associée aux céphalosporines, car la récurrence de l'hémolyse est beaucoup plus intense.

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibiotiques de la classe des céphalosporines, y compris la ceftazidime. Des cas sévères d'anémie hémolytique, y compris des décès, ont été signalés tant chez des adultes que chez des enfants. Si un patient développe une anémie pendant l'administration de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP ou dans les 2 à 3 semaines qui suivent, on doit envisager un diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines et interrompre le traitement jusqu'à ce que l'étiologie de la maladie soit établie.

Il pourrait être utile de surveiller les patients à intervalles réguliers à la recherche de signes et de symptômes d'anémie hémolytique, y compris en examinant les paramètres hématologiques ou en effectuant le dosage des anticorps induits par le médicament, dans les cas appropriés (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Immunitaire

- **Hypersensibilité**

Avant de commencer un traitement par CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP, on doit interroger soigneusement le patient sur ses antécédents de réaction d'hypersensibilité à la ceftazidime, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à tout autre médicament. Il faut administrer CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP avec prudence aux patients qui souffrent d'allergie,

notamment d'une allergie médicamenteuse. Une attention particulière s'impose chez les patients qui ont déjà eu une réaction allergique aux pénicillines ou à d'autres bêta-lactamines. 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. En cas de réaction allergique à CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP, on doit interrompre le traitement et administrer au besoin les agents habituellement indiqués dans ces cas (p. ex. épinéphrine, antihistaminiques, corticostéroïdes). Des taux élevés de ceftazidime chez les insuffisants rénaux peuvent donner lieu à des convulsions (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Surveillance et 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 ceftazidime a montré augmentations transitoires des concentrations d'urée et d'azote uréique du sang, et de la créatinine sérique, la concentration de bilirubine sérique, des phosphatases alcalines, de la LDH, de l'AST (SGOT), de l'ALT (SGPT) et de la GGT.

Une leucopénie, une neutropénie, une agranulocytose, une thrombocytopénie et une lymphocytose transitoires ont été très rarement observées.

Contrôler périodiquement les paramètres hématologiques ou les anticorps induits par le médicament, le cas échéant.

Neurologique

Les céphalosporines ont été associées à la survenue de crises d'épilepsie. Un facteur de risque connu est l'insuffisance rénale sans ajustement posologique ; cependant, des crises convulsives ont également été décrites chez des personnes sans antécédents d'insuffisance rénale et dont la fonction rénale se détériore pendant le traitement par la céphalosporine. En cas de convulsions associées à Ceftazidime pour injection BP, le médicament doit être interrompu si cela convient sur le plan clinique. Un traitement anticonvulsivant peut être administré si cliniquement indiqué.

Rénale

Chez les patients présentant une atteinte rénale (c.-à-d. dont la clairance de la créatinine est de 50 mL/min/1,73 m² ou moins), on doit suivre la posologie spéciale de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP recommandée sous la rubrique [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 CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP 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 BP, l'apparition d'une résistance à l'antibiotique a déjà été observée chez *Staphylococcus aureus*, des membres de la famille des *Enterobacteriaceæ* 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 BP 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 CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP et administrer un traitement et des mesures appropriés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le profil d'innocuité de ceftazidime pendant la grossesse n'a pas été établi. L'emploi de la ceftazidime chez la femme enceinte nécessite qu'on évalue si les avantages escomptés du traitement justifient les risques auxquels seront peut-être exposés la mère et 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. D'après ces études, la ceftazidime n'aurait aucun effet sur la fertilité et ne causerait aucun dommage au fœtus. 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/L). La portée clinique de ce phénomène n'est pas connue. Par conséquent, la ceftazidime doit être administrée avec prudence aux mères qui allaitent leur enfant.

7.1.3 Enfants

La posologie recommandée chez les nourrissons âgés d'un mois ou moins est de 25 à 50 mg/kg de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP, administré deux fois par jour.

Les données indiquent que la demi-vie de la ceftazidime chez le nouveau-né s'accroît avec le degré de prématurité de ce dernier et qu'elle peut être de 3 à 4 fois supérieure à celle observée chez l'adulte. Il peut être nécessaire de réévaluer l'intervalle entre les doses selon le degré de prématurité du nouveau-né. De plus, la clairance peut augmenter rapidement au cours des 2 à 3 premières semaines suivant la naissance, ce qui peut commander une réévaluation de la dose et/ou de l'intervalle d'administration.

7.1.4 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.

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 BP pendant les essais cliniques ont été les suivants :

Réactions locales (2,8 % des patients)

Thrombophlébite ou phlébite et douleurs dans les cas d'administration i.v. Douleurs après injection i.m.

Hypersensibilité (2,7 % des patients)

Prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse, exanthème allergique et fièvre. Des réactions immédiates, habituellement éruption cutanée ou prurit, ont été observées chez 1 patient sur 285. Dans de très rares cas, oedème 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, nausées, vomissements, colite et douleurs abdominales. Des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)). On a aussi fait état de très rares cas de muguet.

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](#)).

Troubles hématopoïétiques

Éosinophilie (3,4 %), épreuve directe de Coombs positive (5,1 %) et, avec une fréquence inférieure à 1 % : thrombocytose, leucopénie transitoire, neutropénie, thrombocytopenie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables moins fréquents (< 1 % des patients)

Vision trouble, bouffées vasomotrices, candidose et vaginite.

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

Troubles hépatiques (< 4 % des patients)

Augmentations transitoires de la concentration de bilirubine sérique, des phosphatases alcalines, de la LDH, de l'AST (SGOT), de l'ALT (SGPT) et de la GGT.

Troubles rénaux (< 1 % des patients)

Augmentations transitoires des concentrations d'urée et d'azote uréique du sang, et de la créatinine sérique.

Troubles hématopoïétiques

Éosinophilie (3,4 %), épreuve directe de Coombs positive (5,1 %) et, avec une fréquence inférieure à 1 % : thrombocytose, leucopénie transitoire, neutropénie, thrombocytopenie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

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 ou l'acide éthacrynique) pourrait augmenter le risque de toxicité 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 5 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 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

Agent ou classe d'agents	Effet / Commentaire clinique
	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 oestroprogestatifs.
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 associée 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 Interférences avec les épreuves de laboratoire

Si le test utilisé pour déceler 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 CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP.

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 sphéroplast, 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

Pharmacologie humaine

Administrée par voie orale, la ceftazidime est faiblement absorbée (p. ex. moins de 1 % d'une dose de 250 mg est récupéré en moyenne dans l'urine)

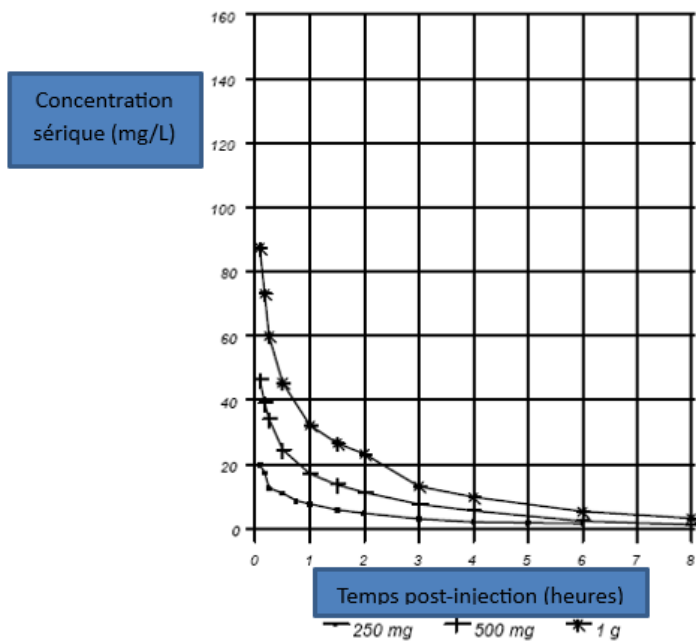
- **Administration intraveineuse**

Injections en bolus

Des injections uniques de ceftazidime en bolus (sur une période d'une minute) ont été administrées à 22 volontaires sains de sexe masculin, selon trois concentrations : 250 mg (6

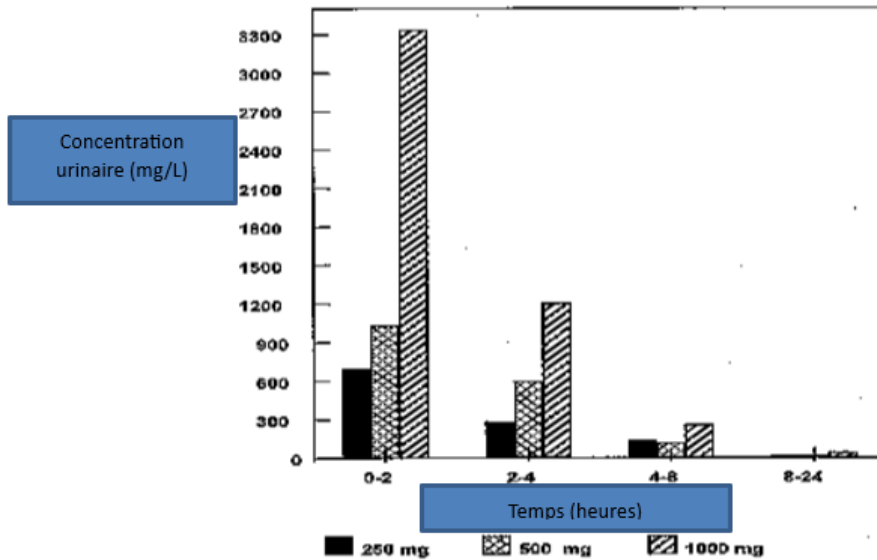
sujets, âge moyen de 34 ans), 500 mg (8 sujets, âge moyen de 33 ans) et 1000 mg (8 sujets, âge moyen de 35 ans). La variation de la concentration sérique en fonction du temps suit une courbe biexponentielle (voir figure 1).

FIGURE 1 : Variation de la concentration sérique de ceftazidime après administration i.v. sur une période d'une minute



La récupération urinaire moyenne du médicament non métabolisé pendant 24 heures a varié de 77,4 % à 85,5 % (tableau 6), plus de 50 % étant excrétés au cours des deux à quatre premières heures. La figure 2 permet de suivre la variation des concentrations urinaires de ceftazidime en fonction des intervalles de collectes post-injection. Les paramètres pharmacocinétiques qui peuvent en être déduits (sur la base d'un modèle bicompartimental) sont présentés au tableau 6.

FIGURE 2 : Concentrations urinaires de ceftazidime après une seule injection i.v. en bolus



L'administration répétée de ceftazidime (2 g, 3 fois par jour, pendant 10 jours) n'a entraîné aucune accumulation du médicament. Les taux sériques minimaux n'ont pas augmenté après la deuxième prise, et la récupération urinaire pendant les huit premières heures a atteint en moyenne 81,2 % après la première prise et 76,3 % après la vingt-huitième prise. Les paramètres pharmacocinétiques sont demeurés inchangés (voir tableau 6).

TABEAU 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ceftazidime après injection i.v. en bolus

Dose et voie d'administration	Concentration sérique de pointe (mg/L)	Volume de distribution apparent (L)	ASC Concentration sérique / temps (mg/L/h)	Demi-vie sérique (h)	Dose récupérée dans l'urine 24 h (%)	Clairance rénale (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
250 mg i.v. en bolus	28,7	18,9	30,2	1,8	77,4	109	139
500 mg i.v. en bolus	57,6	16,9	71,9	1,9	85,5	100	116
1 g i.v. en bolus	119,1	17,1	135,8	1,8	85,1	109	128
2 g i.v. 1 ^{re} prise	182,8	19,7	279,4	1,9	81,2*	102	
2 g i.v. 28 ^e prise	156,7	18,0	274,7	1,7	76,3*	95	

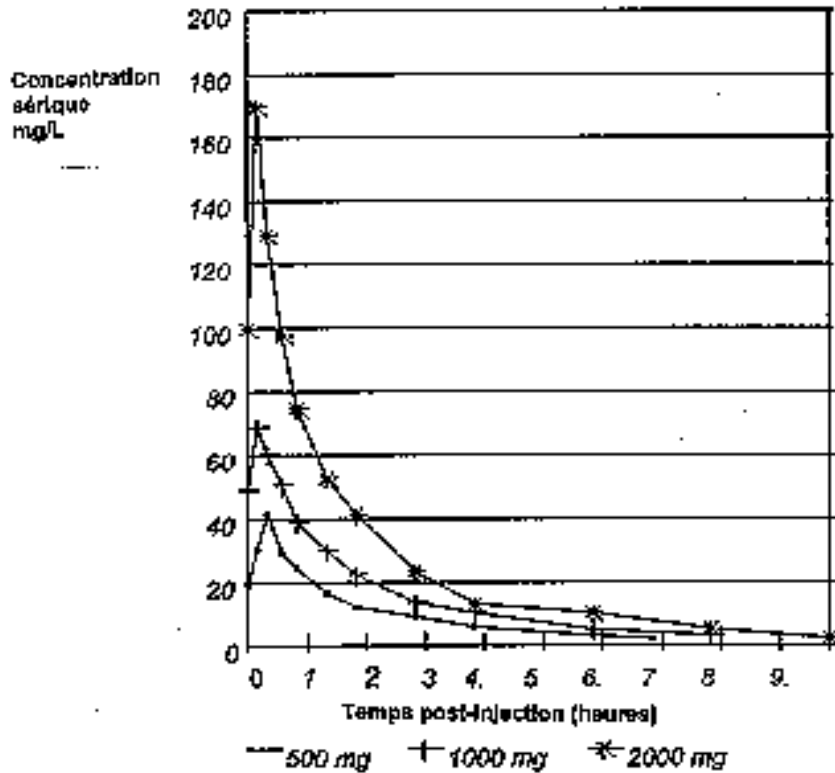
*Prélèvement de 8 heures seulement

Perfusion intraveineuse

Des doses uniques de 500 mg (6 sujets, âge moyen de 35 ans), de 1000 mg (7 sujets, âge moyen de 33 ans) ou de 2000 mg (7 sujets, âge moyen de 30 ans) de ceftazidime ont été perfusées par

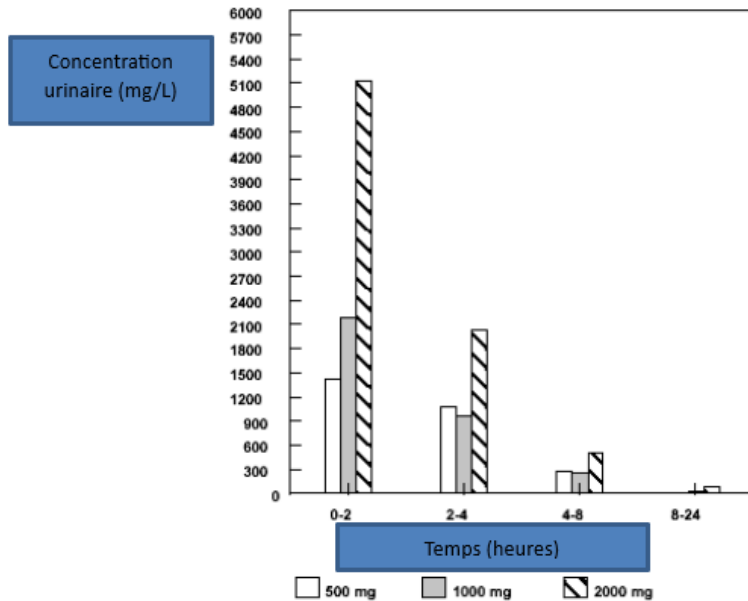
voie i.v. durant 20 à 30 minutes à des volontaires sains de sexe masculin. La variation de la concentration sérique en fonction du temps (figure 3) suit une courbe biexponentielle.

FIGURE 3 : Variation de la concentration sérique de ceftazidime administrée par perfusion i.v. durant 20 à 30 minutes



La récupération urinaire moyenne du médicament non métabolisé pendant 24 heures a varié de 83,7 % à 87,1 % (tableau 7), plus de 50 % étant excrétés au cours des deux à quatre premières heures. La figure 4 permet de suivre la variation des concentrations urinaires de ceftazidime en fonction des intervalles de collectes post-injection. Les paramètres pharmacocinétiques qui peuvent en être déduits (sur la base d'un modèle bicompartimental) sont présentés au tableau 7.

FIGURE 4 : Concentrations urinaires de ceftazidime après une seule perfusion i.v. de 20 à 30 minutes



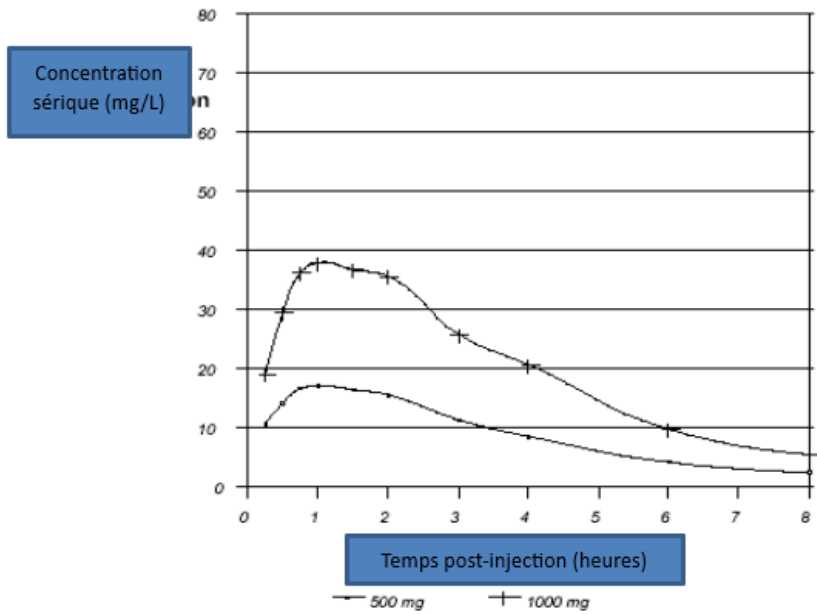
TABEAU 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ceftazidime après perfusion i.v.

Dose et voie d'administration	Concentration sérique de pointe (mg/L)	Volume de distribution apparent (L)	ASC Concentration sérique / temps (mg/L/h)	Demi-vie sérique (h)	Dose récupérée dans l'urine 24 h (%)	Clairance rénale (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
500 mg perfusion i.v.	41,5	16,3	82	1,9	86,8	89	102
1 g perfusion i.v.	72,1	19,9	143,2	1,9	83,7	98	117
2 g perfusion i.v.	170	19,9	266	1,9	87,1	110	126

- Injection intramusculaire**

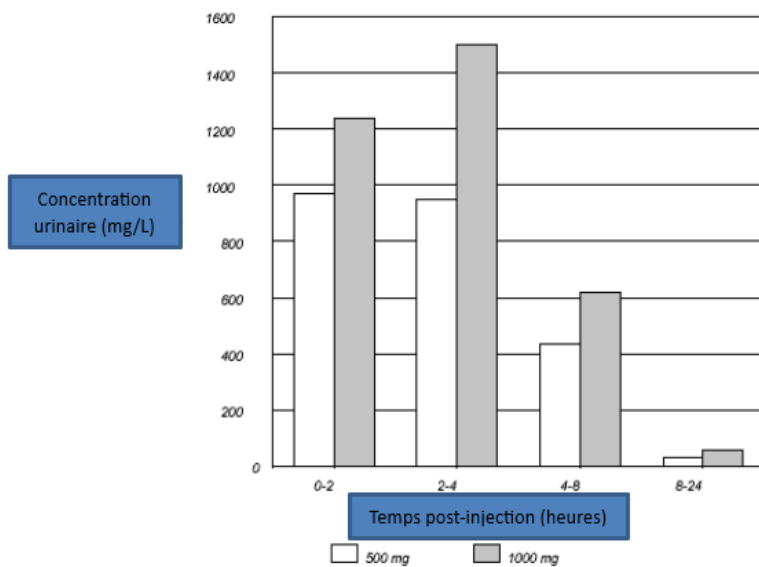
La figure 5 illustre la variation de la concentration sérique en fonction du temps, après injection i.m. de 500 mg (8 sujets, âge moyen de 32 ans) ou de 1000 mg (8 sujets, âge moyen de 34 ans) de ceftazidime.

FIGURE 5 : Variation de la concentration sérique de ceftazidime après injection intramusculaire



La récupération urinaire moyenne du médicament non métabolisé pendant 24 heures a varié de 78,9 % à 84,6 % (tableau 8). La figure 6 permet de suivre la variation des concentrations urinaires de ceftazidime en fonction des intervalles de collectes post-injection. Les paramètres pharmacocinétiques qui peuvent en être déduits (sur la base d'un modèle monocompartimental) sont présentés au tableau 8.

FIGURE 6 : Concentrations urinaires de ceftazidime après une seule injection i.m.



TABEAU 8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ceftazidime après administration i.m.

Dose et voie d'administration	Concentration sérique de pointe (mg/L)	Volume de distribution apparent (L)	ASC Concentration sérique / temps (mg/L/h)	Demi-vie sérique (h)	Dose récupérée dans l'urine 24 h (%)	Clairance rénale (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
500 mg injection i.m.	17,4	21,2	79	2,2	84,6	90	106
1 g injection i.m.	38,8	16,7	174,7	2	78,9	76	97
1 g injection i.m. - 1 ^{re} dose	38,5	16,7	174	2	-	-	97
1 g injection i.m. - 2 ^e dose	44	17,1	186	2,2	-	-	97

L'injection i.m. répétée de ceftazidime (1 g, 3 fois par jour, pendant 10 jours) n'a entraîné aucune accumulation du médicament. Les paramètres pharmacocinétiques sont demeurés inchangés (tableau 9).

Les paramètres pharmacocinétiques après injection de 1 g de ceftazidime dans une solution de lidocaïne à 1 % (6 volontaires sains de sexe masculin, âge moyen de 37 ans) n'ont pas été significativement différents de ceux qui ont été obtenus à la suite d'une injection sans lidocaïne.

Quand la ceftazidime (750 mg, i.m.) a été administrée à deux sujets en position couchée, la concentration sérique de pointe moyenne a été plus basse (20,8 mg/L) et la demi-vie sérique plus longue (2,6 heures) que lorsque le médicament a été administré à deux volontaires en position debout (36,4 mg/L et 1,8 heure, respectivement). L'activité physique des sujets n'a pas eu d'effet significatif sur l'aire sous la courbe.

Distribution

- **Liaisonaux protéines**

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

- **Concentrations dans les tissus et les liquides de l'organisme**

Le tableau 9 présente les concentrations thérapeutiques de la ceftazidime dans les tissus et les liquides de l'organisme autres que le sérum.

TABLEAU 9 : Concentrations de ceftazidime dans les tissus et les liquides de l'organisme

TISSU OU LIQUIDE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	NOMBRE DE PATIENTS	MOMENT DU PRÉLÈVEMENT APRÈS LA PRISE	CONCENTRATION MOYENNE TISSU (mcg/g) LIQUIDE (mcg/mL)
Humeur aqueuse	2 g i.v.	21	1 à 3 h	11 ± 4
Bile	2 g i.v.	3	90 min	36,4
Sérosité	1 g i.v.	7	2 à 3 h	19,7 ± 2,3
Os	2 g i.v.	5	40 min	31,1 ± 1,7
Liquide cérébrospinal (méninges enflammées)	2 g i.v. toutes les 8 h 2 g i.v. toutes les 8 h	5 6	120 min 180 min	9,8 ± 11,4 9,4 ± 4,0
Endomètre	2 g i.v.	6	1 à 2 h	18,7 ± 4,7
Matière grasse	2 g i.v.	39	30 à 280 min	9,2
Myocarde	2 g i.v.	35	30 à 280 min	12,7
Lymphes	1 g i.v.	7	2 à 3 h	23,4 ± 1,2
Myomètre	2 g i.v.	9	1 à 2 h	18,9 ± 4,9
Liquide péritonéal	2 g i.v.	8	2 h	48,6
Liquide pleural	2 g i.v.	5	4 h	28 ± 2
Trompes de Fallope	2 g i.v.	6	1 à 2 h	18,8 ± 5,4
Muscle strié	2 g i.v.	35	30 à 280 min	9,4
Peau	2 g i.v.	22	30 à 180 min	6,6

Expectorations*	35 mg/kg i.v.	6	**	2,7
Tissu sous-cutané	2 g i.v.	2	1 à 2 h	6,9 ± 6,3
Liquide synovial	2 g i.v.	13	2 h	25,6 ± 1,8

* Patients souffrant de fibrose kystique

** Expectorations recueillies sur une période de 8 heures

La concentration de ceftazidime qui se trouve dans le lait maternel après administration i.v. de doses de 2 g, toutes les 8 heures, pendant 5 jours, a été déterminée par dosage biologique chez 11 femmes qui venaient d'accoucher. La concentration moyenne de ceftazidime a été de $3,8 \pm 2,0$ mcg/mL (moyenne \pm écart-type) (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 de la ceftazidime dans le lait maternel est demeurée constante des jours 2 à 4 du traitement.

Métabolisme

La ceftazidime n'est pas métabolisée. Aucun métabolite n'a été décelé dans le sérum par HPLC ou dans l'urine par chromatographie ou bioautographie.

Élimination

Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, la clairance hépatique (c'est-à-dire l'excrétion biliaire) représente moins de 1 % de la clairance totale de la ceftazidime.

La clairance rénale moyenne de la ceftazidime a été de 97,6 mL/min (variation de 76 à 110 mL/min). La clairance plasmatique, évaluée à 116,4 mL/min (variation de 97 à 139 mL/min), révèle 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. Ces résultats semblent indiquer que la ceftazidime est éliminée par filtration glomérulaire et non par sécrétion tubulaire.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

Nouveau-nés et nourrissons

Deux études, menées chez des nouveau-nés âgés de 0 à 29 jours, ont montré que la demi-vie sérique de la ceftazidime chez les nouveau-nés de cet âge pouvait être 3 à 4 fois plus longue que chez un adulte.

Dans la première étude, 56 nouveau-nés âgés de moins de 29 jours ont reçu de la ceftazidime à raison de 25 mg/kg toutes les 12 heures. La demi-vie sérique moyenne du médicament a été de 7,57 heures.

Dans la deuxième étude, 29 nouveau-nés âgés de moins de 12 jours ont reçu 30 à 50 mg/kg de ceftazidime toutes les 12 heures. De façon générale, la demi-vie d'élimination a été de 4,28 heures. L'administration de 30 mg/kg de ceftazidime deux fois par jour a permis d'établir des concentrations sériques de ceftazidime stables dans l'intervalle entre deux doses successives et constitue une posologie adéquate pour les nouveau-nés.

Dans une autre étude, 53 nouveau-nés et nourrissons (âgés de 1 jour à 12 mois) ont reçu une seule injection i.v. en bolus de ceftazidime, à la dose moyenne de 31 mg/kg (25,0 à 35,7 mg/kg), en plus de leur traitement antimicrobien. Les concentrations sériques mesurées figurent au tableau 10. La demi-vie sérique moyenne chez les bébés âgés de deux mois ou moins a été plus longue ($4,2 \pm 1,6$ heures). Chez ceux qui étaient âgés de plus de deux mois, elle a été de $2 \pm 0,6$ heures.

TABEAU 10

Âge	Concentrations sériques (mcg/mL) à différentes heures après la dose (moyenne \pm écart-type)				
	3	5	6	7	9
< 2 mois (n=30)	54,1 \pm 28,7	-	31,2 \pm 17,9	-	18,6 \pm 12,1
2 à 12 mois (n=23)	26,5 \pm 10,7	12,3 \pm 7,6	-	6,4 \pm 6	3,3 \pm 4,2

Dans une autre étude, des enfants (âgés de 3,5 ans en moyenne) souffrant d'infections à bactéries Gram négatif ont reçu une seule perfusion i.v. soit de 15 mg/kg (8 enfants) soit de 50 mg/kg (5 enfants) de ceftazidime, administrée en 15 minutes. Les taux sériques ont été évalués par dosage biologique. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au tableau 11.

TABEAU 11 : Paramètres pharmacocinétiques chez les enfants

Groupe de patients	n	Âge moyen (mois)	Dose (mg/kg)	Concentration de pointe (mg/L)	$t_{1/2\beta}$ (h)	V_d (L/kg)	C1 (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**

Une injection i.v. en bolus de ceftazidime (2 g, 2 fois par jour) a été administrée à 13 personnes âgées (âge moyen de 77 ans; écart de 63 à 83 ans) et à six volontaires plus jeunes (de 24 à 32 ans). La demi-vie sérique moyenne a été de 2,9 heures chez les patients âgés et de 1,75 heure chez les volontaires plus jeunes. Les personnes âgées ont poursuivi le traitement, et aucune accumulation du médicament n'a été observée au jour 7.

- **Sexe**

Le volume de distribution périphérique est moins important chez la femme (moyenne de $3,5 \pm 0,5$ L) que chez l'homme ($6,7 \pm 0,6$ L), après une injection i.v. en bolus de 1 g de médicament.

À la suite d'une injection i.m. (1 g), la concentration de pointe a été atteinte plus rapidement chez l'homme (dans le vaste externe du membre inférieur : $1 \pm 0,1$ heure; dans le grand fessier : $1,1 \pm 0,1$ heure) que chez la femme ($1,3 \pm 0,03$ heure et $1,5 \pm 0,2$ heure, respectivement). La concentration sérique de pointe a été plus élevée chez la femme (dans le vaste externe du membre inférieur : $37,2 \pm 0,2$ mg/L; dans le grand fessier : $34,0 \pm 2,3$ mg/L) que chez l'homme ($29,4 \pm 1,6$ mg/L et $27,6 \pm 2,3$ mg/L, respectivement).

- **Grossesse et allaitement**

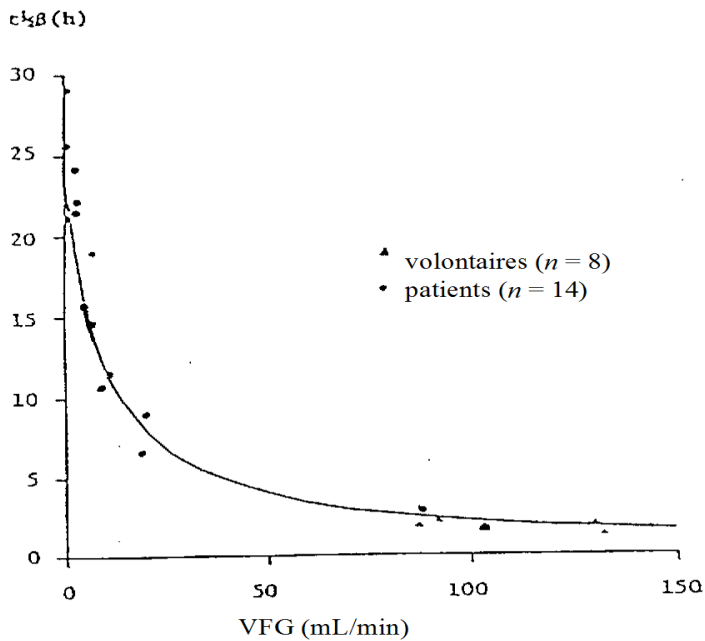
Neuf femmes enceintes (âge moyen de 25,6 ans; âge gestationnel moyen de 20,2 semaines) chez qui on devait procéder à un avortement en raison d'un diagnostic de la maladie de Cooley chez le fœtus ont reçu au moins trois injections i.m. de ceftazidime (1 g, 3 fois par jour).

Un taux de 1 à 5,5 mcg/mL a été noté dans le liquide amniotique, de deux à six heures après l'injection. Chez la femme enceinte, la concentration sérique de ceftazidime a été approximativement deux fois plus faible que chez la femme non enceinte.

- **Insuffisance rénale**

Le lien entre la demi-vie d'élimination sérique et la vitesse de filtration glomérulaire (VFG) est curviligne. La demi-vie augmente brusquement quand la filtration glomérulaire est inférieure à 50 mL/min/1,73 m² (voir figure 7).

FIGURE 7 : Variation de la demi-vie d'élimination sérique en fonction de la vitesse de filtration glomérulaire



Le tableau 12 permet de comparer les paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'administration intraveineuse de 1 g de ceftazidime en bolus chez 14 patients (âge moyen de 49 ans) présentant une atteinte rénale sévère et à huit volontaires sains (âge moyen de 35 ans).

TABEAU 12 : Paramètres pharmacocinétiques moyens après administration i.v. de 1 g de ceftazidime

Groupe	C ₀ (mg/L)	ASC _T (mg/h/L)	β (h ⁻¹)	t _{1/2β} (h)	V _{dβ} (L)	RU (%)	VFG (mL/min)
Volontaires (8)	108	152	0,378	1,9	17,8	88	115
Patients (8)	70	1360	0,061	16,7	19,2	24	12
Patients sous dialyse (6)	82	292	0,176	4,6	22,2	0	-

C₀ = 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_{1/2β} = Demi-vie d'élimination sérique

V_{dβ} = Volume de distribution après la phase de distribution dans l'organisme

RU = Récupération urinaire en 24 heures

La concentration urinaire maximale moyenne a passé de 0,2 g/L, chez les patients dont la vitesse de filtration glomérulaire était < 5 mL/min, à 0,8 g/L chez ceux dont la VFG était de 88 mL/min.

Dans une autre étude, six volontaires sains et quatre patients sous hémodialyse et atteints d'une insuffisance rénale terminale ont reçu une seule injection i.v. de 1 g de ceftazidime. Le volume de distribution apparent a été semblable chez les deux groupes. La demi-vie terminale chez les sujets sains a varié de 1,3 à 1,7 heure, alors que, chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, elle a été de 25,5 à 35,4 heures. La clairance en cours de dialyse a varié de 27 à 50 mL/min, alors que la clairance corporelle totale chez les sujets sains allait de 98 à 184 mL/min. Dans une autre étude, cinq volontaires sains et 19 patients urémiques ont reçu une seule injection en bolus de ceftazidime (15 mg/kg, i.v.) (voir tableau 13). Parmi ces derniers, quatre ont reçu une dose additionnelle durant l'hémodialyse.

TABLEAU 13 : Paramètres pharmacocinétiques de la ceftazidime chez des volontaires sains et des sujets présentant une atteinte rénale

Groupe (n)		Cl _{cr} (mL/min)	t _{1/2β} (h) (moyenne ± É-T)	V _d (L)
I - Volontaires en bonne santé	(5)	> 80	1,5 ± 0,2	17,8 ± 1,2
II - Patients urémiques	(5)	30 à 80	3,6 ± 0,7	17,5 ± 3,1
III - Patients urémiques	(6)	13 à 29	9,0 ± 1	16,1 ± 3,4
IV - Patients urémiques	(4)	2 à 12	16,1 ± 4	19,1 ± 8,4
V - Patients sous hémodialyse - durant les dialyses - entre les dialyses	(4)	--	2,8 ± 0,2 25,5 ± 4,6	--

Cl_{cr} = clairance de la créatinine

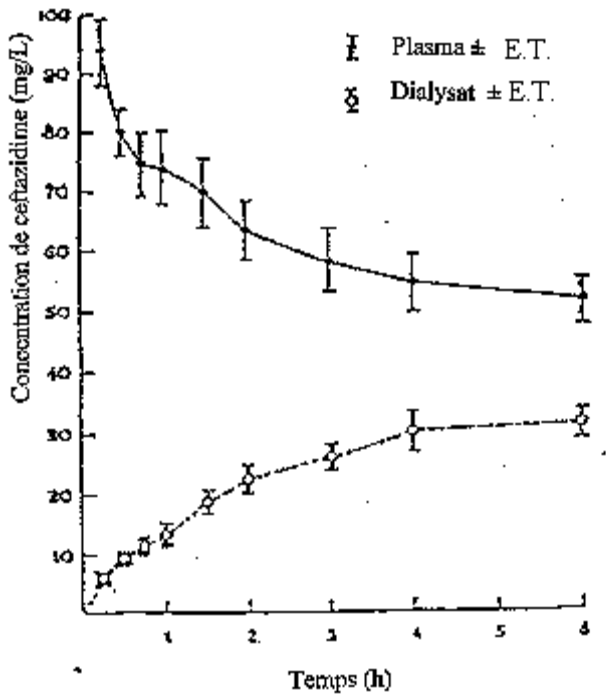
V_d = volume de distribution

La pharmacocinétique de la ceftazidime a été étudiée, durant une dialyse péritonéale, chez 12 patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Les taux sériques moyens, après administration i.v. de ceftazidime (1 g) chez cinq patients, 0,25, 2 et 12 heures après le début de la dialyse péritonéale, ont été respectivement de 50,6 ± 11,2, 35,6 ± 3,7 et 22,7 ± 7,9 mg/L. La demi-vie d'élimination sérique moyenne durant et après la dialyse péritonéale a été de 8,7 ± 3,1 heures et de 26,9 ± 11 heures respectivement.

Chez quatre patients, la ceftazidime (1 g) a été administrée au moyen d'un cathéter intrapéritonéal. Les taux sériques moyens à 0,25, 2 et 8 heures ont été respectivement de 14,2 ± 3,1, 40 ± 3,1 et 32,5 ± 6,4 mg/L.

Cinq hommes et une femme soumis à une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ont reçu 1 g de ceftazidime. Deux litres de liquide à dialyse ont été utilisés, toutes les six heures. Les concentrations moyennes de ceftazidime dans le plasma et le dialysat sont présentées sous forme de graphique à la figure 8. Une proportion d'environ 10 % de la dose de ceftazidime est éliminée lorsque la durée du séjour du liquide de dialyse dans la cavité péritonéale est de quatre à six heures. Les résultats indiquent que la demi-vie de la ceftazidime est réduite à environ 12 heures.

FIGURE 8 : Concentrations moyennes de ceftazidime dans le plasma et le dialysat chez des patients soumis à une DPCA



- **Fibrose kystique**

La pharmacocinétique de la ceftazidime administrée par perfusion i.v. (50 mg/kg en 20 minutes) a été étudiée chez 10 patients (4 femmes, 6 hommes; âgés de $20,8 \pm 4,8$ ans) souffrant de fibrose kystique et chez 10 volontaires sains (3 femmes, 7 hommes; âgés de $21,6 \pm 1,9$ ans). La demi-vie d'élimination sérique a été de $1,76 \pm 0,21$ heure chez les témoins et de $1,50 \pm 0,19$ heure chez les patients atteints de fibrose kystique. La clairance corporelle totale a été de 41,9 % plus élevée chez les patients atteints de fibrose kystique ($142,4 \pm 16,9$ mL/min/1,73 m²), comparativement à celle observée chez les témoins ($100,5 \pm 10,3$ mL/min/1,73 m²). Bien que la fraction de la dose récupérée dans les urines n'ait pas été différente dans les deux groupes, la clairance rénale, chez les sujets atteints de fibrose kystique, a été supérieure de 40,9% ($130,1 \pm 11,4$ par rapport à $92,7 \pm 11,6$ mL/min/1,73 m² respectivement). La raison de la modification de

la clairance rénale de la ceftazidime chez les sujets atteints de fibrose kystique demeure inconnue.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Poudre sèche

On doit conserver CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP sous forme de poudre pour solution entre 15 et 30 °C et à l'abri de la lumière.

Solutions

Fioles de 1 g et de 2 g : Il faut utiliser la solution reconstituée et la solution diluée à nouveau dans les 12 heures, si on les conserve à température ambiante (15 à 25 °C), ou dans les 48 heures, si on les conserve dans le réfrigérateur (2 à 8 °C). Réservé à usage unique. Jeter toute portion non utilisée.

Flacon de 3 g et de 6 g : On doit conserver CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP sous forme de poudre pour solution entre 15 et 30 °C et à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée avec de l'eau stérile pour injection doit être diluée et utilisée dans les 8 heures à température ambiante (15 à 25 °C). Après 8 heures, jeter toute portion non utilisée de la solution reconstituée. On devrait administrer les solutions à nouveau diluées dans les 12 heures, si elles sont conservées à température ambiante (15 à 25 °C), et dans les 48 heures, si elles sont réfrigérées (2 à 8 °C). Réservé à usage unique. Jeter toute portion non utilisée.

Incompatibilité

Il ne faut pas ajouter CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP à un produit sanguin, à un hydrolysate de protéines ou à des acides aminés. Il ne faut pas mélanger CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP à une solution d'aminoside. Étant donné que CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP est moins stable dans une solution injectable de bicarbonate de sodium que dans tout autre liquide injectable i.v., l'utilisation de bicarbonate de sodium comme diluant n'est pas recommandée. Un précipité a été observé lorsque la vancomycine était ajoutée à CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP en solution. Il est donc recommandé de rincer à fond le nécessaire à perfusion dans l'intervalle de temps qui sépare l'administration de ces deux agents.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination

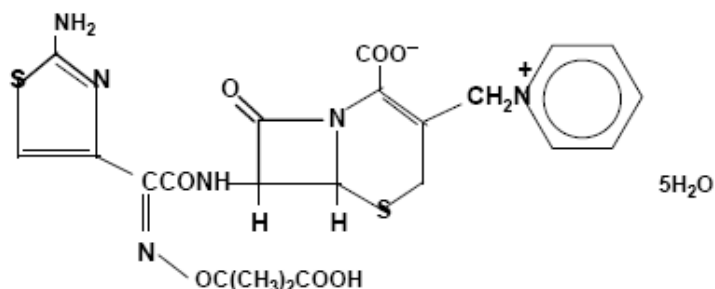
commune : Ceftazidime pentahydraté

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 moléculaire

And Masse moléculaire : $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$ and 636,6 (sous forme pentahydraté)

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques: La ceftazidime pentahydraté est une poudre de couleur blanche à crème. Elle est soluble dans une solution acide ou alcaline et dans le diméthylsulfoxyde; légèrement soluble dans l'eau, le méthanol et le diméthylformamide; insoluble dans l'éthanol à 95 %, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le dioxan 1, -4, l'éther diéthylique, la toluène, l'essence minérale et le chloroforme.

La couleur des solutions à base de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP varie de jaune pâle à ambre, selon la nature et le volume du solvant utilisé. Le pH d'une solution nouvellement reconstituée se situe habituellement de 5,0 à 7,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

15 MICROBIOLOGIE

Spectre d'activité

La ceftazidime démontre une activité contre la plupart des isolats des bactéries suivantes *in vitro* et dans les cas d'infection clinique (voir [1 INDICATIONS](#)).

Tableau 14

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
AÉROBIES GRAM NÉGATIF												
<i>Acinetobacter species</i>	32	--	--	--	--	3	7	34	78	100		
<i>Bordetella pertussis</i>	9	--	--	78	100							
<i>Branhamella catarrhalis</i>	7	43	100									
<i>Citrobacter freundii</i>	21	10	29	62	76	90	--	95	--	100		
<i>Citrobacter species</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 species</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						

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>Providencia species</i>	46	30	70	78	89	98	100					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	127	2	--	5	18	52	85	97	100			
<i>Pseudomonas species</i>	94	2	4	6	13	52	88	99	100			
<i>Salmonella species</i>	25	--	8	96	--	100						
<i>Serratia marcescens</i>	31	34	66	97	100							
<i>Serratia species</i>	69	51	71	87	100							
<i>Shigella species</i>	10	10	50	70	--	--	90	100				
AÉROBIES GRAM POSITIF												
<i>Listeria monocytogenes</i>	10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
<i>Micrococcus species</i>	13	--	--	--	--	8	23	31	46	100		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	--	--	--	--	--	22	78	100			
<i>Staphylococcus species (methicillin-sensitive)</i>	36	--	--	--	--	3	--	64	100			
<i>Staphylococcus species (methicillin-resistant)</i>	24	--	--	--	--	--	--	4	--	8	64	100
<i>Streptococcus agalactiae Gr.B.</i>	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 species</i>	15	--	21	--	--	--	--	36	--	50	79	86
<i>Veillonella species</i>	22	--	9	--	--	14	--	36	41	64	86	91
ANAÉROBIES GRAM POSITIF												
<i>Actinomyces</i>	10	--	--	--	--	10	30	40	60	--	80	100
<i>Bifidobacterium species</i>	7	--	--	--	--	14	29	43	--	71	86	--

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>Clostridium difficile</i>	10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	10	20
<i>Clostridium perfringens</i>	29	--	4	--	--	7	--	18	57	86	96	100
<i>Peptococcus species</i>	46	--	7	--	26	37	43	63	74	89	98	100
<i>Peptostreptococcus species</i>	21	--	33	--	48	52	76	--	86	--	95	100
<i>Propionibacterium acnes</i>	91	--	--	--	--	--	13	46	76	98	100	

*Legionnaires' Disease has been observed to progress in patients treated with antimicrobial agents possessing demonstrated in vitro activity against Legionnaires' Disease bacterium.

Les données suivantes sont issues d'études *in vitro*. Leur portée clinique n'a toutefois pas été établie. Pour au moins 90 % des bactéries énumérées ci-dessous, la concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* est inférieure ou égale à la concentration critique définissant la sensibilité à la ceftazidime. Toutefois, aucun essai adéquat et bien contrôlé n'a démontré l'efficacité de la ceftazidime dans le traitement des infections cliniques causées par ces bactéries.

In vitro, la ceftazidime n'est pas active contre les staphylocoques méthicillinorésistants, les espèces d'*Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, les espèces de *Campylobacter*, *Clostridium difficile* ni contre les espèces de *Bacteroides*, de *Chlamydia*, de *Mycoplasma* et de *Legionella*.

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 15 pour connaître les CMI et CMB obtenues.

Tableau 15 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 CMB/CMI
	Moyenne	90 %	Moyenne	90 %	
<i>Citrobacter spp. (10)</i>	0,35	1,0	0,33	1,0	0,94
<i>E. coli (10)</i>	0,16	0,12	0,18	0,25	0,13
<i>Enterobacter spp. (10)</i>	0,60	8,0	0,65	8,0	1,08

Micro-organismes (Nbre évalué)	CMI (mcg/mL)		CMB (mcg/mL)		Taux moyen
	Moyenne	90 %	Moyenne	90 %	CMB/CMI
<i>K. pneumoniae</i> (10)	0,18	0,12	0,19	0,12	1,06
<i>Proteus Providencia</i> -* <i>Morganella spp.</i> (20)	0,15	0,06	0,20	0,12	1,33
<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	0,5	1,20
<i>Ps. aeruginosa</i> (10)	2,40	4,0	2,80	4,0	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 *Pr. vulgaris* (6), *Prov. rettgeri* (7) et *Morg. morganii* (7).

Le Tableau 16 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 16

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

Nom	Source	CFZ	CFX	CAZ
S and A	P. aeruginosa	112	15	<1
PC-1	S. aureus	115	0	30

Abréviations : CFZ, céfazoline; CFX, céfoxitine; CAZ, ceftazidime.

Mécanisme de résistance

La résistance à la ceftazidime est principalement attribuable à l'hydrolyse par les bêta-lactamases, à la modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP), à l'imperméabilité de la membrane externe et à la présence de pompes à efflux bactériennes.

Méthodes utilisées pour la réalisation d'un antibiogramme

La sensibilité à la ceftazidime présente une variabilité géographique et temporelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il convient de consulter les données locales sur la sensibilité éventuellement disponibles.

Technique de dilution

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Les CMI permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. La détermination des CMI doit se fonder sur une méthode d'antibiogramme standardisée (faisant appel à un bouillon de culture et/ou à un milieu gélosé). La lecture des résultats obtenus au moyen de disques de diffusion est faite en fonction des critères d'interprétation figurant dans la publication M100-S24 du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), présentés dans le tableau 15.

Technique de diffusion

Les méthodes quantitatives où l'on mesure le diamètre des zones d'inhibition peuvent aussi fournir des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Le diamètre de la zone d'inhibition permet d'estimer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. La détermination du diamètre de la zone d'inhibition doit se fonder sur une méthode d'antibiogramme standardisée. Pour tester la sensibilité des bactéries à la ceftazidime, on doit ainsi utiliser des disques de papier imprégnés de 30 mcg de ceftazidime. Le tableau 17 présente les critères d'interprétation des résultats obtenus avec les disques de diffusion.

TABEAU 17 : Concentrations critiques définissant la sensibilité à la ceftazidime en fonction des CMI et du diamètre des zones d'inhibition

Micro-organisme	Critères d'interprétation du diamètre des zones d'inhibition* (mm) (disque imprégné de 30 mcg d'antibiotique)			Critères d'interprétation des CMI* (mcg/mL)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Sensible	Intermédiaire	Résistant
<i>Enterobacteriaceæ</i>	≥ 21	18 à 20	≤ 17	≤ 4	8	≥ 16
<i>Hemophilus</i>	≥ 26	-	-	≤ 2	-	-

Micro-organisme	Critères d'interprétation du diamètre des zones d'inhibition* (mm) (disque imprégné de 30 mcg d'antibiotique)			Critères d'interprétation des CMI* (mcg/mL)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Sensible	Intermédiaire	Résistant
<i>influenzæ</i>						
<i>Pseudomonas æruginosa</i>	≥ 18	15 à 17	≤ 14	≤ 8	16	≥ 32
Espèces de <i>Staphylococcus</i>	La sensibilité peut être déduite à partir des résultats obtenus pour la céfoxitine ou l'oxacilline.					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Les bactéries <i>S. pneumoniae</i> pénicillinosensibles peuvent être réputées sensibles à la ceftazidime.					
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Les bactéries <i>S. pyogenes</i> pénicillinosensibles peuvent être réputées sensibles à la ceftazidime.					

*Fondés sur les critères d'interprétation figurant dans la publication M100-S24 du CLSI.

Un résultat se situant dans la catégorie « sensible » indique que l'antimicrobien est susceptible d'inhiber la croissance de l'agent pathogène si la concentration nécessaire à cet effet est atteinte au siège de l'infection. Un résultat se situant dans la catégorie « intermédiaire » doit être jugé équivoque; si la bactérie n'est pas totalement sensible à d'autres médicaments pouvant être administrés dans un cadre clinique, on doit reprendre l'antibiogramme. Cette catégorie implique la possibilité d'un usage clinique dans les régions du corps où il y a concentration physiologique de médicament ou dans les cas où une forte dose peut être administrée. Elle offre aussi une zone tampon où des facteurs techniques incontrôlés d'ordre mineur ne peuvent causer des écarts d'interprétation importants. Un résultat se situant dans la catégorie « résistant » indique que l'antimicrobien n'est pas susceptible d'inhiber la croissance de l'agent pathogène si la concentration habituellement atteignable est obtenue au siège de l'infection; on doit alors opter pour un autre traitement.

Contrôle de la qualité

La préparation standard de ceftazidime en poudre devrait procurer une CMI se situant dans la plage des valeurs figurant dans le tableau 17. Le contrôle de la qualité et son évaluation doivent se fonder sur les plages de valeurs figurant dans la publication M100-S24 du CLSI, reproduites dans le tableau 18.

TABLEAU 18 : Plages de valeurs pour le contrôle de la qualité des antibiogrammes servant à déterminer la sensibilité à la ceftazidime en fonction des CMI et du diamètre des zones d'inhibition

Souche de référence pour le contrôle de la qualité	Plage de valeurs pour le diamètre des zones d'inhibition* (mm) (disque imprégné de 30 mcg d'antibiotique)	Plage de valeurs pour les CMI* (mcg/mL)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	25 à 32	0,06 à 0,5
<i>Pseudomonas æruginosa</i> ATCC 27853	22 à 29	1 à 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	-	4 à 16

Souche de référence pour le contrôle de la qualité	Plage de valeurs pour le diamètre des zones d'inhibition* (mm) (disque imprégné de 30 mcg d'antibiotique)	Plage de valeurs pour les CMI* (mcg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	16 à 20	-
<i>Hæmophilus influenzae</i> ATCC 49247	27 à 35	0,12 à 1

*Plages de valeurs pour le diamètre des zones d'inhibition et pour les CMI, spécifiées aux fins de contrôle de la qualité dans la publication M100-S24 du CLSI.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

TABLEAU 19

ANIMAL	ÂGE	SEXE	VOIE	DOSES (g/kg)	NOMBRE ANIMAUX / DOSE	DURÉE D'OBSERVATION	DL ₅₀ (g/kg)
souris	3 jours	M	i.p.	2,1; 3; 4,2; 5,9; 8,2	8	18 jours	4,6 ± 0,6
		F	i.p.	2,1; 3; 4,2; 5,9; 8,2; 11,5	8	18 jours	6,1 ± 0,9
	14 jours	M	i.p.	3,6; 4,3; 5,2; 6,2; 7,4; 8,9	8	14 jours	4,9 ± 0,3
		F	i.p.	3,6; 4,3; 5,2; 6,2; 7,4; 8,9	8	14 jours	4,8 ± 0,2
	21 jours	M	i.p.	4,7; 5,7; 6,8; 8,2; 9,8; 11,8	8	14 jours	9 ± 0,8
		F	i.p.	4,7; 5,7; 6,8; 8,2; 9,8; 11,8	8	14 jours	8,4 ± 0,6
	adulte	M	i.v.	5; 6,25; 7,5; 8,8; 10	5	14 jours	7,0 ± 1,1
		F	i.v.	5; 5,6; 6,25; 6,9; 7,5; 8,8	5	14 jours	6,3 ± 0,6
rat	3 jours	M	i.p.	3,9; 4,6; 5,6; 6,7; 8; 9,6	8	14 jours	5,7 ± 0,4
			s.c.	4,8; 5,8; 6,9	8	14 jours	6
		F	i.p.	3,9; 4,6; 5,6; 6,7	8	14 jours	5,7 ± 0,4
			s.c.	4,8; 5,8; 6,9; 8,3	8	14 jours	6
	14 jours	M	i.p.	4,2; 5; 6,0; 7,3; 8,7; 10,5	8	14 jours	5,9 ± 0,6
			s.c.	4,7; 5,6; 6,7; 7,8; 8,1; 9,7 11,6	8	14 jours	6,6 ± 0,4
		F	i.p.	3,5; 4,2; 5; 6; 7,3; 8,7	8	14 jours	5,8 ± 0,4
			s.c.	4,7; 5,6; 6,7; 8,1, 9,7; 11,6	8	14 jours	7,2 ± 0,4
	21 jours	M	i.p.	5,6; 6,7; 8,1; 9,7	8	14 jours	7,5 ± 0,4
			s.c.	8,1; 9,7; 11,7; 14; 16,8	8	14 jours	11,9 ± 0,8
		F	i.p.	5,6; 6,7; 8,1; 9,7	8	14 jours	7
			s.c.	8,1; 9,7; 11,7; 14; 13,8	8	14 jours	12,2 ± 0,7

Chez la souris, tous les décès sont survenus dans les 24 heures qui ont suivi l'injection i.v. ou dans les six heures qui ont suivi l'injection intrapéritonéale. Les signes de toxicité observés sont : peau de couleur violacée, immobilité, bradypnée, en alternance avec des sauts et des convulsions. Les survivants n'ont présenté ni signe anormal ni symptôme, 24 heures après l'administration de la dose testée. L'examen post-mortem a révélé une méningorragie, particulièrement au niveau du cervelet, ainsi que de la congestion pulmonaire.

Chez le rat, les décès sont survenus dans les 24 heures qui ont suivi l'administration sous-cutanée et dans les six heures qui ont suivi l'administration intrapéritonéale. Une coloration violacée et une perte d'élasticité de la peau, de la bradypnée, une opacité de la cornée, une horripilation et une immobilité suivie de sauts et de convulsions ont été observées. Tous les survivants ont semblé normaux, 48 heures après l'administration du produit. L'examen postmortem a révélé une méningorragie, une congestion pulmonaire, des kystes et des taches spléniques, et, chez les rats qui ont reçu une injection i.p., une distension du cæcum due à une accumulation importante de matière.

Des groupes de six rats de chaque sexe ont reçu une seule injection i.v. ou s.c. de ceftazidime (5 g/kg). Une femelle est morte immédiatement après l'injection i.v.; les autres ont survécu et leur état de santé était bon. Tous les animaux ont été sacrifiés, sept jours après l'injection. L'examen post-mortem a révélé de légères modifications au niveau des reins : pâleur et légère dilatation de certains tubules rénaux renfermant des débris cellulaires.

Des chiens beagles (2/sexe) âgés de six mois ont survécu à l'injection i.v. d'une seule dose de ceftazidime (5 g/kg); leur état de santé était bon, à l'exception de vomissements occasionnels et de tachycardie transitoire. Les animaux ont été sacrifiés sept jours après l'injection du médicament à des fins d'examens histologiques poussés; l'examen histopathologique n'a rien révélé.

Toxicité subaiguë et chronique

TABLEAU 20

ANIMAL	ÂGES*	VOIE	DOSES (g/kg/jour)	NOMBRE ANIMAUX / DOSE**	DURÉE	
					TRAITEMENT	RÉCUPÉRATION
rat	8 à 13 sem.	i.v.	0,0; 0,1; 0,3; 0,9; 2,7; 8,1	12	30 jours	14 jours
rat	8 à 13 sem.	s.c.	0,0; 0,1; 0,3; 0,9; 2,7; 8,1	12	30 jours	14 jours
rat	non disponible	i.m.	0,0; 0,1; 0,3; 0,9	20	12 semaines	--
rat	6 à 7 sem.	s.c.	0,0; 0,1; 0,3; 0,9; 2,7	20	28 semaines	59 jours
rat	5 à 6 sem.	s.c.	0,0; 0,1; 0,5; 2,5	20	27 semaines	21 jours
chien	5 à 18 mois	i.m.	0,00; 0,06; 0,18; 0,54	2 ou 4	30 à 32 jours	22 à 23 jours
chien	5 à 18 mois	i.v.	0,00; 0,06; 0,18; 0,54	4 ou 8	30 à 32 jours	22 à 23 jours
chien	5 à 18 mois	s.c.	0,00; 0,06; 0,18; 0,54	2 ou 4	30 à 32 jours	22 à 23 jours
chien	3 sem.	i.v.	0,0; 0,1; 0,3; 1,0	14	35 jours	35 jours
chien	8 à 10 mois	i.m.	0,000; 0,125; 0,250; 0,500	6	13 semaines	--

ANIMAL	ÂGES*	VOIE	DOSES (g/kg/jour)	NOMBRE ANIMAUX / DOSE**	DURÉE	
					TRAITEMENT	RÉCUPÉRATION
chien	16 à 27 sem.	i.v.	0,000; 0,085; 0,255; 0,595; 0,85	8	28 semaines	3 semaines

* Âge au début du traitement

** Chaque groupe qui recevait une dose donnée était composé d'un nombre égal de mâles et de femelles.

- **Rats**

Rat : étude d'une durée de 30 jours; injection intraveineuse ou sous-cutanée

Tous les rats qui ont reçu 8,1 g/kg par voie i.v. et deux des 12 rats qui ont reçu 2,7 g/kg sont morts de choc avec convulsions en moins de 10 minutes; l'autopsie a révélé une dilatation des tubules rénaux contournés proximaux et distaux.

La dose de 8,1 g/kg administrée par voie sous-cutanée a été bien tolérée par les femelles durant toute la période de traitement, soit 30 jours; par contre, les mâles ont dû être sacrifiés après la troisième dose; de 50 à 85 % de leurs tubules contournés proximaux présentaient de la nécrose d'homogénéisation, mais aucun autre organe n'était touché.

Chez les survivants, la toxicité était semblable et indépendante de la voie d'administration. Les changements morphologiques et biochimiques suivants ont été observés chez les survivants durant ou immédiatement après la période de traitement : diminution de l'activité des transaminases sériques, des phosphatases alcalines, des taux de protéines (dose de 8,1 g/kg/jour), du calcium, des triglycérides; augmentation des concentrations sériques de sodium, de potassium, de phosphate inorganique, de protéines (dose < 8,1 g/kg/jour) et du cholestérol; augmentation du poids du foie, des reins, de la rate, des ovaires et des surrénales; involution du thymus, polynucléose neutrophile, lymphocytose et anémie normochrome et normocytaire; et augmentation du volume urinaire, de l'émission urinaire de cellules épithéliales, de protéines et d'électrolytes. Toutes ces anomalies ont diminué au cours de la période de récupération.

L'examen post-mortem des animaux morts du traitement ou des survivants sacrifiés qui avaient reçu 8,1 g/kg/jour a révélé la présence d'œdème pulmonaire, d'hémorragies sous-pleurales, de modifications lipidiques dans les hépatocytes, de même que de dilatation et de rétention liquidienne dans les tubules rénaux.

Rat : étude d'une durée de 12 semaines; injection intramusculaire

Tous les animaux ont survécu au traitement, et aucune anomalie physique ou comportementale n'a été observée. Aucun problème n'a été noté aux points d'injection.

Les changements suivants dans les paramètres de laboratoire, qui étaient statistiquement significatifs, mais qui, néanmoins, demeuraient dans les limites de la normale, se sont produits dans le groupe qui a reçu 0,9 g/kg/jour : augmentation chez les femelles du nombre

d'hématies, diminution chez les mâles; diminution de l'activité des phosphatases alcalines et de l'ALT; diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine; augmentation des taux de créatinine sérique, de bilirubine, de potassium, d'azote uréique du sang et de l'activité de l'AST; et changements non reproductibles dans le nombre de lymphocytes et de neutrophiles.

Les anomalies suivantes dans les constantes biologiques ont été observées chez les groupes qui avaient reçu 0,3 ou 0,9 g/kg/jour : augmentation du cholestérol sérique; changements non reproductibles de la concentration des protéines sériques; augmentation du volume et du pH urinaires, et diminution de la densité urinaire.

Rat : étude d'une durée de 28 semaines; injection sous-cutanée

Un des mâles qui avaient reçu 2,7 g/kg/jour a été sacrifié au jour 95 afin de vérifier la présence de réactions hépatotoxiques. L'examen post-mortem a révélé une splénomégalie et une fibroplasie hépatique. Une des femelles qui avaient reçu 0,9 g/kg/jour est morte au jour 183; elle présentait une congestion des poumons, du thymus, du foie et des reins. Tous les autres rats ont survécu au traitement. Les effets indésirables observés chez les animaux ayant reçu 2,7 g/kg/jour ont été : irritation locale, selles molles, léthargie, diminution du gain pondéral et détérioration de l'état général (c.-à-d. poils rugueux et collants, queue souillée, épaissement irrégulier de la peau et plus grande agressivité).

Voici les anomalies des constantes biologiques chez les animaux ayant reçu 0,9 ou 2,7 g/kg/jour : diminution de l'hémoglobine sérique, de l'hématocrite et du nombre d'érythrocytes; augmentation du nombre de neutrophiles, de lymphocytes et de plaquettes; augmentation du temps de prothrombine; diminution de la concentration de l'albumine sérique, des triglycérides, de l'activité des enzymes ALT, AST et phosphatase alcaline; augmentation du cholestérol sérique et de la bilirubine; hématurie, bactériurie et augmentation du volume urinaire et de l'émission de protéines. L'examen post-mortem a révélé une augmentation du poids du foie, des reins, de la rate et des surrénales (chez les femelles), de la fibrose autour des veines centrales des lobules hépatiques, des hémorragies et une fibroplasie aux points d'injection et un œdème des glandes salivaires. Les anomalies qui n'ont pas régressé au cours de la période de récupération sont : augmentation du poids du foie, de la rate, des surrénales (chez les femelles) et des reins (chez les mâles).

Rat : étude d'une durée de 27 semaines; injection sous-cutanée

En raison d'un trouble dans le système de régulation de la température, les rats ont été exposés à des températures atteignant 29 °C, températures supérieures aux conditions normales (de 18 à 22 °C).

La toxicité de la ceftazidime chez les animaux soumis à ce stress de température a été plus marquée chez les femelles que chez les mâles. Toutes celles qui avaient reçu 2,5 g/kg/jour sont mortes ou ont dû être sacrifiées après huit à 12 semaines de traitement; elles avaient des zones étendues de nécrose centrilobulaire hépatique et, chez certaines, une fibrose sous-endocardique du ventricule gauche. Même si les mâles ayant reçu la même dose ont survécu, ils présentaient eux aussi des changements hépatiques, y compris de la fibrose. Les animaux

des deux sexes qui ont reçu la forte dose ont tous présenté une dilatation des tubules rénaux, avec cylindres et débris.

Les changements des constantes biologiques ont été les suivants chez les animaux des deux sexes : diminution de l'activité enzymatique dans le plasma et hypercholestérolémie avec la dose de 0,1 g/kg/jour ou plus; augmentation des protéines urinaires avec la dose de 0,5 g/kg/jour ou plus; augmentation de l'azote uréique du sang, hyperkaliémie, hypoglycémie, anémie hypochrome et macrocytaire, leucocytose, thrombocytose et diurèse accrue avec la dose de 2,5 g/kg/jour.

- **Chiens :**

Chien : étude d'une durée de 30 à 32 jours; injections intraveineuse et sous-cutanée ou intramusculaire

Tous les beagles ont survécu au traitement; leur état général était bon, à l'exception d'une peau érythémateuse chez six chiens, y compris un dans le groupe témoin. Les injections i.m. et s.c. ont causé une irritation et une douleur passagères liées à la dose, dont l'intensité allait de bénigne à sévère. Les injections i.v. n'ont causé aucun effet local apparent, mais elles ont été associées à des vomissements dont la fréquence était liée à la dose.

Les anomalies observées ont consisté en une augmentation de la capacité de fixation du fer total chez les mâles ayant reçu 0,18 g/kg/jour, des augmentations dans le poids relatif du foie, une hypoglycémie (chez les femelles) et une hypertriglycéridémie chez ceux qui avaient reçu 0,54 g/kg/jour. L'examen pathologique post-mortem n'a révélé aucune autre anomalie.

Chiot : étude de 35 jours; injection intraveineuse

Tous les beagles ont survécu au traitement, et leur état de santé était bon. Les anomalies observées ont été : salivation, vomissements, selles molles chez les animaux qui avaient reçu 0,3 ou 1,0 g/kg/jour. Les symptômes ont diminué au cours de la période de récupération.

Les valeurs de l'activité de l'AST avaient tendance à diminuer chez les animaux ayant reçu 1,0 g/kg/jour, mais la diminution moyenne n'a pas été statistiquement significative. Aucune autre anomalie dans les constantes biologiques n'a été observée. L'examen post-mortem a également été négatif.

Chien : étude d'une durée de 13 semaines; injections intramusculaires

Tous les beagles ont survécu au traitement; leur état de santé était bon. Aucun problème n'a été observé au point d'injection. Aucun problème physique ou comportemental n'a été noté.

Les changements hématologiques suivants ont été observés dans les groupes qui ont reçu 0,25 ou 0,50 g/kg/jour : diminution de l'hémoglobine sérique, de l'hématocrite, du nombre de lymphocytes et de plaquettes, et un allongement du temps de prothrombine. Ces changements ont été statistiquement significatifs même si les valeurs sont demeurées dans les limites de la normale.

Des augmentations du taux de cholestérol total sérique et du taux d'azote uréique du sang ont également été observées. L'examen post-mortem a montré la présence de cylindres urinaires dans la lumière des tubules rénaux chez six mâles, y compris chez deux des trois mâles du groupe témoin.

Chien : étude d'une durée de 28 semaines; injections intraveineuses

Deux beagles ont été sacrifiés au cours de l'étude; l'un présentait une lésion cérébelleuse et l'autre une polyartérite. Tous les autres chiens ont survécu, et leur état de santé était satisfaisant. Les effets indésirables ont été : malaise durant l'injection, salivation et vomissements dont la fréquence était liée à la dose. Les anomalies suivantes dans les constantes biologiques n'ont généralement été observées que chez les animaux qui avaient reçu 0,595 ou 0,850 g/kg/jour : diminution du taux sérique de gamma-globulines et de l'activité ALT, augmentation du taux de cholestérol, d'albumine et des protéines totales. L'examen post-mortem a montré une hépatomégalie, une phlébite consécutive à l'injection, des inclusions protéiniques dans les cellules des tubes contournés proximaux et une infiltration de la prostate.

Génotoxicité

La mutagénicité de la ceftazidime a été évaluée *in vivo* et *in vitro* par une série d'épreuves standard.

Épreuves in vitro

Le pouvoir mutagène de la ceftazidime a été évalué par le test de Ames modifié, le test de fluctuation modifié (Harefield) et le test de conversion génique de la levure (Davis). Les résultats du test de Ames (six concentrations d'antibiotiques, avec ou sans microsomes) se sont révélés nettement positifs avec la souche TA 1537 de *Salmonella typhimurium*, à une concentration de 0,9 mcg de ceftazidime/boîte de Petri; mais ce résultat a été considéré comme le fruit du hasard. Le test de Ames modifié (incubation avec des microsomes hépatiques) a été négatif.

Dans le test de fluctuation modifié, avant activation, aucun effet mutagène n'a été observé à des concentrations de ceftazidime atteignant 430 mcg/mL.

De même, la ceftazidime n'a pas provoqué de conversion génique décelable dans les souches JD1 de *Saccharomyces cerevisiae*, à des concentrations atteignant 860 mcg/mL.

Test de formation des micronoyaux in vivo

Dans le test de formation des micronoyaux, des injections i.p. uniques de 0,56; 1,67 ou 5,02 g/kg de ceftazidime n'ont causé chez la souris aucun effet clastogène.

Étude cytogénétique in vivo

Le test des micronoyaux a été utilisé pour comparer les propriétés clastogènes d'une solution fraîchement préparée de ceftazidime à celles d'une solution préparée depuis 24 heures et

conservée à 25 °C. Des souris ont reçu une seule injection i.p. de 1,0 ou de 2,5 g/kg. Ni la solution de ceftazidime fraîchement préparée ni la solution préparée depuis 24 heures (qui contient de la pyridine, produit de dégradation qui se forme durant la conservation) n'ont induit une augmentation significative du nombre de bris chromosomiques décelables. Cependant, une diminution significative ($p < 0,05$) du rapport érythrocytes immatures/érythrocytes matures a été observée chez les souris qui avaient reçu 2,5 g/kg de ceftazidime (solution préparée depuis 24 heures).

Les effets de la conservation de la ceftazidime (soit sous forme de poudre lyophilisée, à 37 °C, durant quatre mois ou sous forme de solution à 25 % p/v, à 25 °C durant 72 heures) sur son pouvoir immunogène ou son pouvoir d'induire l'anaphylaxie chez un sujet immunisé ont été étudiés chez le lapin et le cobaye. L'immunogénicité n'a pas été modifiée, mais le pouvoir d'induire l'anaphylaxie a augmenté avec la conservation.

Les solutions de ceftazidime et ses produits de dégradation formés durant la conservation du produit, à l'état de poudre ou de solution, n'ont pas provoqué la libération de médiateurs de l'allergie à partir de basophiles du sang périphérique humain ou de fragments de parenchyme pulmonaire humain, *in vitro*.

Études de reproduction et du pouvoir tératogène

Pouvoir tératogène :

- **Souris**

Quatre groupes de souris gravides ont reçu des injections sous-cutanées de solution saline (28 souris) ou de ceftazidime (1,5 g/kg/jour chez 21 souris; 3,25 g/kg/jour chez 20 souris; 6,5 g/kg/jour chez 29 souris) du jour 6 au jour 15 inclusivement (période d'organogenèse). Huit souris du groupe témoin et huit du groupe qui avait reçu 6,5 g/kg/jour ont pu mettre bas et s'occuper de leurs petits jusqu'à leur sevrage. Les autres ont été sacrifiés au jour 18 de la gestation, et le contenu.

Les anomalies suivantes intéressant soit l'aspect extérieur ou les tissus mous ont été observées (chez un seul fœtus) : dans le groupe témoin, absence du testicule gauche (1 souris); dans le groupe ayant reçu 1,5 g/kg, légère dépression du palais (2 souris), absence du testicule droit (1 souris); fissure palatine (1 souris); dans le groupe ayant reçu 3,25 g/kg, léger gonflement à la racine de la queue (1 souris); dans le groupe ayant reçu 6,5 g/kg, cavité thoracique élargie (1 souris); fissure palatine (1 souris); vessie distendue à paroi mince (1 souris); légère dépression du palais (1 souris).

La forte fréquence des anomalies squelettiques dans tous les groupes (groupe témoin : 39,51 %; groupe ayant reçu 1,5 g/kg : 53,98 %; groupe ayant reçu 3,25 g/kg : 50,70 %; et groupe ayant reçu 6,5 g/kg : 63,55 %) s'explique par le grand nombre de fœtus présentant des côtes surnuméraires. La fréquence des anomalies des côtes a été significativement plus forte ($p < 0,05$) dans le groupe ayant reçu la forte dose (6,5 g/kg) que dans le groupe témoin.

La fréquence globale des anomalies squelettiques a été de 15 % dans le groupe témoin, de 20 % dans le groupe ayant reçu 3,25 g/kg et de 24 % dans le groupe ayant reçu 6,5 g/kg. Ces anomalies consistaient principalement en sternèbres fusionnées obliquement. Dans le groupe ayant reçu la forte dose (6,5 g/kg), un fœtus avait des côtes surnuméraires sur les vertèbres cervicales 6 et 7, et un fœtus avait un os hyoïde bifide.

Le nombre de souriceaux nés vivants par portée dans le groupe ayant reçu la forte dose (6,5 g/kg) a été significativement plus faible (10) que dans le groupe témoin (13) ($p < 0,05$). De même, le poids des portées des groupes traités a toujours été significativement plus faible que celui des animaux du groupe témoin durant toute la période de lactation ($p < 0,05$).

- **Lapins**

Des lapines néerlandaises ont reçu, chaque jour, du jour 6 au jour 18 de la gestation (période d'organogenèse), des injections i.m. de 0 mg/kg (18 lapines), 25 mg/kg (27), 50 mg/kg (18), 100 mg/kg (18) ou 200 mg/kg (9) de ceftazidime. Le jour 29, les lapines ont été sacrifiées, et le contenu de leur utérus examiné.

Vingt-neuf lapines qui avaient reçu de la ceftazidime ont été trouvées mortes (18) ou ont été tuées (11) parce que leur état de santé était mauvais (diarrhée, émaciation) ou qu'elles avaient avorté. Une lapine du groupe témoin a été trouvée morte au jour 10 de la gestation.

La fréquence des décès n'était pas liée à la dose (la plus forte fréquence a été signalée 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 durant 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 21.

TABLEAU 21

Observation	RÉSULTATS MOYENS				
	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

Observation	RÉSULTATS MOYENS				
	Témoin	25 mg/kg ceftazidime	50 mg/kg ceftazidime	100 mg/kg ceftazidime	200 mg/kg ceftazidime
Poids moyen du placenta dans une portée (g)	3,93	4,56	3,56	3,87	2,91

Deux fœtus ont été trouvés morts : un dans le groupe témoin (pattes avant fléchies) et un dans le groupe qui avait reçu 25 mg/kg/jour. Chez trois fœtus (du groupe ayant reçu 25 mg/kg/jour) d'une même portée, qui en comptait cinq, une ou plus d'une des anomalies externes suivantes ont été notées : anencéphalie, gastroschisis (laparoschisis), absence des premiers et troisièmes doigts des deux membres thoraciques, absence du quatrième doigt du membre pelvien droit, queue en tire-bouchon, craniorachischisis, absence de la mandibule, yeux ouverts, présence de bourgeons des membres thoraciques et pelviens, présence d'une ébauche caudale et bourgeon appendiculaire (présence de papilles caudale et anogénitale), organes thoraciques et abdominaux sortis.

Étude périnatale et postnatale

Des groupes de 20 rates AHA (âgées d'environ 10 semaines; poids corporel de 200 g) ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 0; 0,1; 0,5 ou 2,5 g/kg de ceftazidime, 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 forte dose (2,5 g/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 pris plus de poids que les mères du groupe témoin, phénomène lié à la dose.

À la fin (jour 21 après la mise bas), les petits du groupe ayant reçu la forte dose (2,5 g/kg) avaient pris significativement moins de poids (47,95 g) que ceux du groupe témoin (52,23 g) ($p < 0,05$). Ce phénomène a été observé durant toute la période de lactation. Deux des mères du groupe ayant reçu la forte dose (2,5 g/kg) ont été sacrifiées en raison de la mort de leurs petits. Les deux mères présentaient des troubles gastro-intestinaux dus à une forte prolifération de *Streptococcus* gram-positifs. Une des mères du groupe ayant reçu 0,5 g/kg a été sacrifiée en raison de son mauvais état de santé (diarrhée causée par une typhlite bactérienne).

Fertilité et reproduction

Des groupes de 20 souris mâles et de 40 souris femelles ont reçu des injections sous-cutanées soit de solution saline, soit de ceftazidime (1,5; 3,25 ou 6,5 g/kg), chaque jour, 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 gestantes 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 fertilité de la génération F1.

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

La forte fréquence des anomalies squelettiques dans tous les groupes (témoin : 45,48 %; 1,5 g/kg/jour : 55,04 %; 3,25 g/kg/jour : 64,40 %; et 6,5 g/kg/jour : 73,97 %) s'explique par le grand nombre de fœtus présentant des côtes surnuméraires.

La fréquence des anomalies des os a été significativement plus élevée dans le groupe recevant la forte dose (6,5 g/kg/jour) que dans le groupe témoin ($p < 0,05$). Tout au cours de la lactation, le poids moyen des petits (génération F1) des groupes ayant reçu la dose moyenne (3,25 g/kg/jour) et la dose élevée (6,5 g/kg/jour) a été plus faible que chez le groupe témoin, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Il n'y a eu aucune différence significative dans le taux de gestation parmi les différents groupes de la génération F1.

Durant la lactation, le poids moyen des petits (génération F2) dans le groupe ayant reçu la forte dose a été régulièrement moindre que celui des petits du groupe témoin, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives, et le phénomène a été expliqué par le plus faible poids des mères.

Toxicologie spéciale

Études de tolérance

Une solution aqueuse de ceftazidime à 25 % (p/v) a été utilisée pour vérifier le pouvoir irritant du produit administré par voie i.m., chez le lapin adulte (1,0 mL) et le lapereau (0,2 mL). Les lésions (hémorragies, inflammation et nécrose) ont régressé et ont presque complètement disparu 14 jours après l'injection.

L'injection intra-artérielle de 0,5 mL de ceftazidime à 25 % (p/v) dans l'oreille du lapin a causé des lésions locales minimales, semblables histologiquement et morphologiquement à celles que cause une injection intra-artérielle de 0,5 mL d'une solution saline normale.

Chez le lapin mâle, l'injection intra-cisternale de ceftazidime, d'ampicilline sodique ou de sulfate de gentamicine a causé des convulsions dont la gravité était liée à la dose. La dose minimale capable d'induire des convulsions a été de 5 mg/kg dans le cas de la ceftazidime, de 12 mg/kg dans celui de l'ampicilline sodique et de 4,5 mg/kg dans celui du sulfate de gentamicine.

Études immunologiques

Des injections i.m. de ceftazidime (25 mg/kg) en solution aqueuse ont été administrées à 10 lapins (5 mâles et 5 femelles), une fois par semaine, pendant six semaines. Sept jours après l'administration de la dernière dose, aucun anticorps sérique dirigé contre la ceftazidime n'a été détecté ni par dosage immuno-enzymatique (ELISA) ni par test d'anaphylaxie cutanée passive.

Quatre injections de ceftazidime (25 mg/kg) sous forme d'émulsion aqueuse d'adjuvant de Freund ont été administrées à six lapins (trois mâles et trois femelles), à raison d'une injection de départ suivie de trois injections de rappel aux jours 21, 56 et 95. Au jour 102, la recherche d'anti-ceftazidimes sériques par dosage immuno-enzymatique a été négative, mais chez l'un des six animaux (une femelle) le test d'anaphylaxie cutanée passive a été positif. Cet anticorps se fixait à la peau et était thermolabile.

Les antisérums dirigés contre la céfaloridine, la céphalexine, la céphalotine et le céfotaxime ont présenté une réactivité croisée avec un antisérum dirigé contre un complexe ceftazidime-cytochrome C, mais non avec un antisérum dirigé contre un conjugué de ceftazidime-gammaglobulines humaines.

Études de néphrotoxicité

TABLEAU 22

ANIMAL	SEXE	VOIE	DOSE DE CEFTAZIDIME (g/kg/jour)	NOMBRE ANIM. /DOSE	MÉDICAMENT CONCOMITANT ET DOSE	MÉDICAMENT DE COMPARAISON ET DOSE	DURÉE	
							TRAITEMENT	OBSERVATION
souris	F	s.c.	0,4,6,8,10	10	--	céphaloridine 1,1 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,10	10	furosémide 50 mg/kg	céphaloridine 1,1 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,10	10	probénécide 100 g/kg	céphaloridine 1,1 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,10	10	--	céphaloridine 1,1 g/kg	1 dose	1 à 7 jours
rat	M	s.c.	0,4	5	--	céphaloridine 2 g/kg	1 dose	1 à 7 jours
	M	s.c.	0,2,4,6,8,10	6	--	céphaloridine 2 g/kg	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	6	--	céfuroxime 4 g/kg	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	6	gentamicine 35 mg/kg	--	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	6	furosémide 100 mg/kg	céphaloridine 2 g/kg	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	6	probénécide 100 mg/kg	céphaloridine 2 g/kg	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	10	--	--	10 jours	10 jours
	M	s.c.	0,4	6	gentamicine 35 mg/kg	--	10 jours	24 h
	M	s.c.	0,4	6	amikacine 250 mg/kg/jour	--	10 jours	24 h
	M	s.c.	0,4	6	tobramycine 60	--	10 jours	24 h

ANIMAL	SEXE	VOIE	DOSE DE CEFTAZIDIME (g/kg/jour)	NOMBRE ANIM. /DOSE	MÉDICAMENT CONCOMITANT ET DOSE	MÉDICAMENT DE COMPARAISON ET DOSE	DURÉE	
							TRAITEMENT	OBSERVATION
					mg/kg/jour			
lapin	M	i.m.	0,0; 0,5	6	--	céphaloridine 0,14 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,0; 0,4; 0,8	4	--	céphaloridine 0,2 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,0; 0,4; 0,8	4	--	céfazoline 0,4 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,0; 0,4; 0,8	4	--	céfazoline 0,8 g/kg	1 dose	48 h

Chez la souris femelle, l'injection sous-cutanée d'une seule dose de ceftazidime (6 g/kg) n'a causé aucune réaction de néphrotoxicité. Des doses de 8 et de 10 g/kg ont causé une nécrose d'homogénéisation des tubules du cortex profond. La nécrose tubulaire associée à la céfaloridine (1,1 g/kg) a été plus sévère que celle associée à la ceftazidime (10 g/kg), et sa toxicité s'est manifestée surtout dans les tubules du cortex superficiel. L'administration concomitante de furosémide (50 mg/kg) a potentialisé la néphrotoxicité de la céfaloridine mais non celle de la ceftazidime. Un traitement préalable au probénécide (100 mg/kg) a permis de prévenir la néphrotoxicité de la céfaloridine, mais pas celle de la ceftazidime.

Chez le rat mâle, l'injection sous-cutanée d'une seule dose de ceftazidime (4 g/kg ou plus) a causé une nécrose tubulaire aiguë dans le cortex profond et une augmentation de l'azote uréique sérique. Cet effet n'a pas été potentialisé par l'administration concomitante de gentamicine (35 mg/kg) ou de furosémide (100 mg/kg), ni prévenu par un traitement préalable au probénécide (100 mg/kg).

Chez le rat et la souris (étude de doses uniques), la surveillance prolongée a permis de constater que la gravité de la nécrose tubulaire causée par une dose unique de ceftazidime était maximale, 48 heures après l'administration du médicament. Une amélioration significative a été enregistrée après trois jours et une régénération presque complète après sept jours.

Chez le rat mâle, l'injection sous-cutanée de ceftazidime (4 g/kg/jour, pendant 10 jours) a entraîné une excrétion urinaire accrue d'enzymes, de protéines et de cellules épithéliales, qui a atteint sa valeur maximale au jour 2, mais qui est revenue à la normale au cours du traitement. Un traitement de 10 jours par la gentamicine (35 mg/kg/jour), l'amikacine (250 mg/kg/jour) ou la tobramycine (60 mg/kg/jour) a causé de la nécrose, surtout dans les tubules du cortex superficiel. Un traitement associant un aminoside à la ceftazidime (4 g/kg/jour) a causé une nécrose des tubules du cortex profond semblable à celle causée par la ceftazidime seule, mais une nécrose des tubules du cortex superficiel moindre que celle causée par l'aminoside seul.

Chez le lapin, des doses uniques de ceftazidime (500 mg/kg, i.m.; 400 ou 800 mg/kg, s.c.) n'ont pas été néphrotoxiques. La céfaloridine (140 mg/kg, i.m., ou 200 mg/kg, s.c.) et la céfazoline (800 mg/kg, s.c.) ont causé des changements importants dans les taux d'urée et de créatinine plasmatiques, dans le transport tubulaire des ions, dans la gluconéogenèse, ainsi que des changements histologiques.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Fortaz[®], monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. Le 16 août 2018. Numéro de contrôle : 213619.
2. ^{Pr}CEFTAZIDIME POUR INJECTION, USP, Poudre stérile pour solution Fiole de 1 g, 2 g, et 6 g, numéro de contrôle de la présentation 254560, Monographie de produit, Fresenius Kabi Canada Ltée (17 février 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP**

(sous forme de ceftazidime pentahydratée)

Veuillez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Ceftazidime pour injection BP**. 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 **Ceftazidime pour injection BP**.

Mises en garde et précautions importantes

Consultez un médecin si vous pensez ressentir l'un des effets secondaires graves suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- **Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) :** Si vous avez des antécédents d'anémie hémolytique associée aux céphalosporines, vous ne devez pas prendre Ceftazidime pour injection BP. Si une anémie hémolytique se produit, vous pouvez présenter des symptômes tels que pâleur de la peau, faiblesse, fatigue, essoufflement, jaunissement de la peau et / ou du blanc des yeux, fièvre.
- **Réactions allergiques :** Les signes peuvent inclure des difficultés respiratoires, un gonflement du visage ou de la gorge, une éruption cutanée grave, un gonflement soudain.
- **Réactions cutanées indésirables graves (SCAR) (réactions cutanées graves pouvant également atteindre d'autres organes) :** Les signes peuvent inclure une desquamation de la peau, des écailles ou des cloques (avec ou sans pus) qui peuvent également atteindre les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, des démangeaisons, une éruption cutanée grave, des bosses sous la peau, des douleurs cutanées, des changements de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, violacé), un gonflement et une rougeur des yeux ou du visage, un état grippal, de la fièvre, des frissons, des courbatures, un gonflement des ganglions, une toux, un essoufflement, une douleur ou un inconfort thoracique.

Pourquoi utiliser Ceftazidime pour injection BP ?

Ceftazidime pour injection BP traite les infections des différentes parties du corps :

- poumons et voies aériennes inférieures (voies respiratoires inférieures)
- vessies (voies urinaires)
- peau

- sang (sepsis)
- os
- autour des organes internes (péritonite)
- autour du cerveau (méningite)

On peut également utiliser Ceftazidime pour injection BP pour traiter d'autres infections causées par certaines bactéries.

Les agents antibactériens comme Ceftazidime pour injection BP traitent uniquement les infections d'origine bactérienne et ne ciblent pas les infections virales comme le rhume simple.

Comment agit Ceftazidime pour injection BP ?

- Ceftazidime pour injection BP contient un médicament appelé ceftazidime. C'est un antibiotique. Les antibiotiques tuent les bactéries qui sont à l'origine de certaines infections.

Quels sont les ingrédients de Ceftazidime pour injection BP ?

Ingrédient médicamenteux : ceftazidime (sous forme de pentahydrate)

Ingrédient non médicamenteux : carbonate de sodium

Formes posologiques de Ceftazidime pour injection BP :

- Poudre pour solution (fioles de 1 g, 2 g, 3 g et 6 g)

Ne prenez pas Ceftazidime pour injection BP si :

- Vous ou votre enfant êtes allergique à la ceftazidime, aux antibiotiques céphalosporiniques ou à l'un des ingrédients de Ceftazidime pour injection BP. Voir Quels sont les ingrédients de Ceftazidime pour injection BP?

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Ceftazidime pour injection BP, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos états médicaux ou problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez de réactions allergiques à d'autres médicaments (comme les antibiotiques);
- vous présentez une maladie gastro-intestinale; une diarrhée grave ou une colite;
- vous souffrez d'anémie (faibles concentrations de fer dans le sang) après avoir pris des antibiotiques comme Ceftazidime pour injection BP;
- vous présentez une maladie du rein ou vous êtes une personne âgée; votre médecin pourrait envisager de réduire votre dose de Ceftazidime pour injection BP;

- vous avez besoin d'un régime faible en sel;
- vous êtes une femme enceinte, ou vous croyez l'être, ou vous envisagez une grossesse;
- vous allaitez; vous devez vérifier auprès de votre médecin avant de prendre Ceftazidime pour injection BP, car ce médicament peut passer dans le lait maternel.

Informez votre professionnel de la santé de toute médication que vous ou votre enfant prenez, y compris, les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec Ceftazidime pour injection BP :

- d'autres antibiotiques (comme le chloramphénicol ou les aminosides)
- certains diurétiques (appelés « diurétiques de l'anse », par exemple, le furosémide)
- il se peut que les anovulants (contraceptifs) soient moins efficaces. Si vous prenez « la pilule » pendant votre traitement par Ceftazidime pour injection BP, vous devez aussi vous servir d'une méthode contraceptive de barrière (condoms). Prenez conseil auprès de votre médecin.

Si vous ou votre enfant avez besoin d'analyses de sang ou d'urine, mentionnez au préposé qui effectue les prélèvements que vous prenez Ceftazidime pour injection BP. Ceftazidime pour injection BP peut modifier les résultats de certaines analyses sanguines (Coombs) ou de certaines analyses d'urine en ce qui concerne les taux de sucre (Benedict ou Fehling).

Comment prendre Ceftazidime pour injection BP

- Un médecin ou le personnel infirmier administrera Ceftazidime pour injection BP sous forme d'injection ou de perfusion lente dans une veine ou par injection dans un muscle. Même si vous commencez à vous sentir mieux au début du traitement, votre médecin continuera à vous traiter par Ceftazidime pour injection BP jusqu'à ce que l'infection soit éliminée.
- L'usage abusif ou excessif de Ceftazidime pour injection BP peut entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par Ceftazidime pour injection BP (résistance), ce qui veut dire que l'emploi ultérieur de Ceftazidime pour injection BP ne sera plus efficace pour vous.

Si vous avez des questions à propos de votre dose de Ceftazidime pour injection BP ou de l'administration de Ceftazidime pour injection BP, **informez-vous auprès de votre médecin ou du personnel infirmier.**

Dose habituelle :

Votre médecin décidera de la dose appropriée de Ceftazidime pour injection BP à vous administrer, compte tenu des facteurs suivants :

- la gravité et le type d'infection
- votre âge
- votre fonction rénale

On administre habituellement Ceftazidime pour injection BP, 2 à 4 fois par jour, pendant 7 à 14 jours.

Surdose :

Si vous croyez avoir trop pris de Ceftazidime pour injection BP, 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 l'utilisation de Ceftazidime pour injection BP ?

Comme tout autre médicament, Ceftazidime pour injection BP peut causer des effets secondaires. Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles associés à la prise de Ceftazidime pour injection BP. Si vous ressentez des effets secondaires autres que ceux qui figurent sur cette liste, communiquez avec 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;
- modifications des résultats des analyses de sang ou d'urine (observées par votre professionnel de la santé);
- taches blanches dans la bouche ou la gorge (infection à levures, muguet);
- infection vaginale à levures chez les femmes;
- mal de tête, étourdissements;
- vision trouble;
- bouffées vasomotrices (rougeur du visage);
- mauvais goût dans la bouche.

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			
Anomalies sanguines : tendance plus grande aux saignements, aux ecchymoses ou aux caillots de sang.	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	
Colite pseudomembraneuse : (troubles de l'appareil digestif) : diarrhée grave, comportant normalement la présence de sang et de mucus, de douleurs d'estomac et de fièvre.			X
TRÈS RARE			
Réaction allergique : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			X
Réactions cutanées indésirables graves (SCAR) (réactions cutanées graves pouvant également atteindre d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> • Une desquamation de la peau, des écailles ou des cloques (avec ou sans pus) pouvant également atteindre les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleurs cutanées, changements de couleur de la peau (rougeur, 			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	
jaunissement, violacé). <ul style="list-style-type: none"> Gonflement et rougeur des yeux ou du visage. État grippal, fièvre, frissons, courbatures, gonflement des glandes, toux, essoufflement, douleur ou inconfort thoracique. 			
Érythème polymorphe (réaction cutanée grave) : éruption cutanée pouvant provoquer des cloques et ressemblant à de petites cibles (taches centrales sombres entourées d'une zone plus pâle et d'un anneau sombre sur le pourtour).			X
Système nerveux central : tremblements, contractions, hallucinations, picotements, convulsions (crises ou convulsions), ou coma, notamment chez les patients atteints d'une maladie du rein.			X
Troubles du foie : s'accompagnant du jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.	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	
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : pâleur de la peau, faiblesse, fatigue, essoufflement, jaunissement de la peau et / ou du blanc des yeux, fièvre.			X
Infection : fièvre, rythme cardiaque élevé, le patient ne se sent pas bien ou présente d'autres signes d'infections nouvelles ou en cours.			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 consultant la page Internet consacrée à la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir plus d'information sur la marche à suivre pour soumettre une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le 1-866-234-2345 (numéro sans frais).

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.

Conservation :

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas Ceftazidime pour injection BP après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Protégez de la lumière.

Pour obtenir plus de renseignements sur Ceftazidime pour injection BP :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Internet de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fr.php>), le site du fabricant www.sterimaxinc.com, ou en composant le 1-800-881-3550.

Le présent dépliant a été rédigé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 02 mai 2023