

CEFTAZIM® 1 g

Ceftazidime 1g/ flacon

Composition de la spécialité Pharmaceutique :**Formule pour flacon :****Poudre pour solution injectable IV – IM**

Poudre	Quantité par flacon de 0,5 g	Quantité par flacon de 1 g
Ceftazidime	0,5 g	1 g
(sous forme pentahydratée)	0,591 g	1,182 g
Sodium carbonate	9 %	9 %

Composition de la spécialité pharmaceutique :

La formule unitaire d'un flacon de 0,5 g et 1g de la poudre pour solution injectable **CEFTAZIM®** est la suivante :

Noms des Composants	Quantité par 1 flacon de 0,5 g	Quantité par 1 flacon de 1 g	Fonction	Référence Monographie
Ceftazidime	0,5 g	1 g	Principe actif	USP 27, page 382
(sous forme pentahydratée)	0,591 g	1,182 g		
Sodium carbonate	9 %	9 %	Tampon	USP 27, page 2930

Forme pharmaceutique et utilisation :

Poudre pour solution injectable enfant et nourrisson (IM, IV) à 500 mg : Flacons de poudre, boîtes unitaires.

Poudre pour solution injectable (IM, IV) à 1 g : Flacons de poudre, boîtes unitaires.

Propriétés pharmacologiques :

Antibiotiques antibactériens de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines de 3^e génération injectable.

- Spectre d'activité antibactérienne :**

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S 32 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

X Espèces sensibles :

- Aérobie à Gram + : streptococcus, Streptococcus pneumoniae (?).
- Aérobie à Gram – : Branhamella catarrhalis, Burkholderia cepacia, Citrobacter freundii (20-30 %), Citrobacter koseri, enterobacter (20-40 %), Escherichia coli, Haemophilus influenzae, klebsiella (0-20 %), Morganella morganii, neisseria, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, providencia, Pseudomonas aeruginosa (10-30 %), salmonella, serratia, shigella, yersinia.
- Anaérobies : Clostridium perfringens, fusobacterium (30 %), peptostreptococcus (10-15 %), prevotella (20 %).

X Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobie à Gram + : Acinetobacter baumannii (40-80 %), staphylococcus méti-S.

X Espèces résistantes :

- Aérobie à Gram + : entérocoques, listeria, staphylococcus méti-R*.
- Aérobie à Gram – : Stenotrophomonas maltophilia.
- Anaérobies : Bacteroides fragilis, Clostridium difficile.

* la fréquence de résistance à la pénicilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la ceftazidime. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections sévères dues aux germes sensibles à la ceftazidime y compris les méningites, notamment à pseudomonas, mais à l'exclusion de celles à Listeria monocytogenes. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Contre-indications

Allergie aux antibiotiques du groupe des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques de la famille des céphalosporines.

Effets indésirables

- Manifestations allergiques : rash maculopapulaire ou urticaire, prurit, fièvre et, exceptionnellement, anaphylaxie, oedème de Quincke, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.
- Manifestations digestives : nausées, vomissements, troubles du transit, colite en particulier de type pseudomembraneuse et liée à Clostridium difficile.
- Manifestations hématologiques transitoires : hyperéosinophilie, et plus rarement encore, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, thrombocytose, lymphocytose, anémie hémolytique.
- Manifestations hépatiques et rénales : élévation modérée et transitoire des transaminases (ASAT-ALAT), de la LDH, des gamma GT, des phosphatases alcalines, et plus occasionnellement encore de l'urée sanguine.
- Néphrotoxicité : bien que ce phénomène n'ait pas été observé avec la ceftazidime, des altérations de la fonction rénale ont été attribuées à des antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques puissants.

- L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives).
- Autres manifestations : candidose, vaginite, céphalées, vertiges.
- Manifestations locales : douleur fugace par voie IM et/ou inflammation. Phlébites superficielles, thrombophlébites en usage IV.

Mises en garde et précautions d'emploi :

X Mises en garde :

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription des céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
 - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration ;
 - l'emploi des céphalosporines et des pénicillines est à proscrire formellement chez le sujet ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines.
- Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.
- La sélection en cours de traitement de germes résistants a été décrite, notamment pour *Pseudomonas aeruginosa* ou certaines entérobactéries, tel *Enterobacter cloacae*.

X Précautions d'emploi :

- Lors du traitement des méningites, la dispersion des CMI pour certains germes et la variabilité de la diffusion de la ceftazidime dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade à l'autre nécessitent un contrôle de l'activité du produit par dosage dans le liquide céphalo-rachidien, une comparaison des taux retrouvés avec la CMI du germe isolé et l'étude du pouvoir bactéricide du liquide céphalo-rachidien.
- En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration) pour éviter les répercussions cliniques dues à des taux élevés d'antibiotique, par exemple convulsions.
- La ceftazidime n'induit pas d'effet antabuse.
- Il est prudent de surveiller la fonction rénale en cas d'association de la ceftazidime avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou avec des diurétiques type furosémide.
- Tenir compte, chez les personnes suivant un régime hyposodé strict, de la teneur en sodium (cf Composition).

X Interactions avec les examens paracliniques :

- Une positivité du test de Coombs a été observée au cours de traitement par les céphalosporines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par la ceftazidime.
- Glycosurie : il peut se produire une réaction faussement positive avec les méthodes de dosage biochimique utilisant des substances réductrices ; en revanche, il n'y a pas d'interférence avec les méthodes enzymatiques, type « glucose-oxydase » ou « hexokinase ».

Utilisation en cas de grossesse et allaitement

V Grossesse :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier de la ceftazidime. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation de la ceftazidime ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

V Allaitement :

La ceftazidime passe dans le lait maternel.

Interrompre l'allaitement en cas d'administration du médicament afin d'éviter tout phénomène allergisant chez le nourrisson.

Interactions :

X Interactions médicamenteuses

On a montré que, in vitro, les activités de la ceftazidime et des autres antibiotiques en association sont au moins additives. Il existe des preuves de synergie pour certaines souches testées. Cette propriété peut être importante dans le traitement des patients neutropéniques fébriles.

Comme avec d'autres bêta-lactamines, un antagonisme de la ceftazidime avec le chloramphénicol a été observé in vitro et doit être considéré en cas d'association des deux antibiotiques.

Il n'a pas été observé avec la ceftazidime de modification de l'hémostase.

X Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Posologie et mode d'administration

Chez le sujet aux fonctions rénales normales :

V Posologie :

F Adulte :

3 g/jour en moyenne (1 g toutes les 8 heures) en administration discontinue.

La posologie peut être augmentée selon le germe en cause (en particulier *Pseudomonas aeruginosa*), selon le site de l'infection (en particulier parenchyme pulmonaire) ou selon le terrain (en particulier chez le neutropénique).

Elle doit être augmentée à 2 g 3 fois par jour en IV au cours des méningites à bactéries Gram-. Elle peut également être portée à 6 g/j en IV en administration discontinue.

En administration continue, elle sera de 4 à 6 g/24 h, précédée d'une dose de charge de 2 g.

L'administration continue n'a pas été étudiée dans le traitement des méningites.

F Enfant et nourrisson :

50 mg/kg/jour en moyenne en administration discontinuée.

F Nouveau-né :

25 à 50 mg/kg/jour en administration discontinuée.

La posologie doit être portée de 100 à 200 mg/kg/jour dans les méningites, dans les infections respiratoires à pseudomonas des sujets atteints de mucoviscidose et dans les aplasies médullaires en administration discontinuée.

En administration continue, chez des enfants neutropéniques ou mucoviscidosiques, la posologie sera portée de 100 à 200 mg/kg/jour après une dose de charge en bolus IV de 60 à 100 mg/kg sans dépasser 2 g.

L'administration continue n'a pas été étudiée dans le traitement des méningites ni chez l'enfant insuffisant rénal.

Chez le sujet insuffisant rénal adulte :

En cas d'insuffisance rénale, la posologie en administration discontinuée doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Administration discontinuée	Administration continue
50 à 30	1 à 2 g/24 heures	dose de charge de 2 g suivie de 1 à 3 g/24 heures
30 à 15	1 g/24 heures	dose de charge de 2 g suivie de 1 g/24 heures
15 à 5	1 g/36 heures	non évaluée
< 5	0,5 g/48 heures	non évaluée
hémodialyse	1 g à la fin de chaque séance	non évaluée

Aucune évaluation n'a été menée dans l'insuffisance rénale sévère (Clcr < 15 ml/min) ni dans l'hémodialyse.

V Mode d'administration :

Voie IV ou IM (flacons à 500 mg, 1 g) :

Il est recommandé de diluer la ceftazidime avec de l'eau pour préparations injectables :

- - 2 ml par flacon de 500 mg ;
 - 3 ml par flacon de 1 g.

Si nécessaire, des volumes plus importants peuvent être utilisés pour la voie intraveineuse.

Injection IV (2 flacons à 1 g) : 10 ml pour 2 g de ceftazidime.

Perfusion IV :

- - 25 ml pour 1 g de ceftazidime ;
 - 50 ml pour 2 g de ceftazidime.

Surdosage :

En cas d'injection de quantités importantes de ceftazidime, les concentrations plasmatiques peuvent être réduites par l'hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Effets sur la capacité de conduite de l'utilisateur des machines :

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de vertiges liés à ce médicament.

Pharmacocinétique :**Distribution :**

- Concentrations sériques maximales :
 - après injection IM (valeurs moyennes) : le pic sérique est obtenu en 1 h : 18 µg/ml pour 500 mg, 37 µg/ml pour 1 g ;
 - après injection IV directe (concentration initiale) : 57 µg/ml pour 500 mg, 110 µg/ml pour 1 g ;
 - après perfusion courte de 20 minutes : 83 µg/ml pour 1 g et 188 µg/ml pour 2 g.

Le pic sérique ne varie pas significativement après injections répétées, ce qui signifie qu'il n'existe pas d'accumulation de la ceftazidime.

Ces concentrations sériques sont supérieures pendant plus de 12 heures aux CMI₉₀ des entérobactéries et plus de 8 heures aux CMI₉₀ des pseudomonas après l'injection d'une dose de 1 g par voie IM.

- Après administration continue, les concentrations moyennes obtenues sont :
 - chez l'enfant : 16 à 22 µg/ml pour 100 mg/kg/j ;
 - chez l'adulte :
 - 11 à 30 µg/ml pour 3 g/j ;
 - 19 à 34 µg/ml pour 4 g/j ;
 - 23 à 43 µg/ml pour 6 g/j.
- La demi-vie d'élimination est de 1,8 heure en moyenne et ne varie ni avec la voie d'injection, ni avec la dose, quel que soit le solvant.

Elle est allongée chez le nouveau-né de moins de 8 jours et le prématuré où elle est en moyenne de 3,1 heures.

Elle est allongée chez l'insuffisant rénal et augmente suivant le degré de dysfonctionnement. Elle est de 25 heures dans l'anurie. La ceftazidime est épurée par hémodialyse ; sa demi-vie au cours d'une séance d'hémodialyse est de 3 heures.

- La diffusion tissulaire a été étudiée dans les sécrétions bronchiques, le liquide céphalo-rachidien, l'os, la bile, le péritoine, le muscle cardiaque et squelettique, le tissu cutané, l'humeur aqueuse, le liquide amniotique et le lait. La ceftazidime est retrouvée dans ces différents milieux. La dispersion des concentrations obtenues et des CMI des germes dans le liquide céphalo-rachidien justifie qu'il soit pratiqué des contrôles réguliers de l'activité du produit dans le traitement des méningites.

Les concentrations de ceftazidime dans les tissus et les liquides biologiques sont les suivantes :

Tissus ou liquides	Dose et voie d'administration	Concentration moyenne	Délai entre le dosage et l'administration
LCR normal	2 g IV	< 1 µg/ml	1 h
LCR inflammatoire	2 g IV	10,6 µg/ml (0,8 à 18)	1 h
Parenchyme pulmonaire	1 g IM	11,6 µg/g	2 h
Muqueuse bronchique	1 g IM	7,1 µg/g	1 h
Liquide pleural	2 g IV	28 µg/ml	4 h
Liquide péritonéal	2 g IV	27,6 µg/ml	1 h
Lymphes	1 g IV	24 µg/ml	2,3 h
Os	2 g IV	28,6 µg/g	1 h
Lait maternel	2 g IV	5,2 µg/ml	1 h
Placenta	2 g IV	12 µg/g	1 h

– Le volume de distribution est de 17 l en moyenne.

– Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (inférieur à 10 %).

Biotransformation :

La ceftazidime n'est pas métabolisée.

Excrétion :

Par filtration glomérulaire, la ceftazidime est entièrement excrétée par le rein et l'on retrouve 88 % de la dose injectée dans les urines des premières 24 heures sous forme active.

Modalités de manipulation :

X Reconstitution :

Tous les flacons de **CEFTAZIM**[®] sont sous vide partiel.

Lors de la dissolution de la poudre, un dégagement gazeux se produit. Pour une bonne utilisation, il est conseillé d'adopter la technique de reconstitution suivante :

1. Enfoncer l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et injecter le volume de solvant recommandé. Le vide peut faciliter l'entrée du solvant. Laisser l'aiguille et la seringue en position jusqu'à ressentir une remontée du piston.
2. Retirer l'aiguille du bouchon.
3. Bien secouer pour dissoudre jusqu'à obtention d'une solution limpide (1 à 2 minutes).
4. Renverser le flacon. S'assurer que le piston de la seringue est à bout de course, puis insérer l'aiguille à travers le bouchon du flacon.
5. Vérifier que l'aiguille plonge dans la solution et non dans l'espace vide. Aspirer le volume total de la solution dans la seringue suivant le schéma classique en maintenant le piston. La pression dans le flacon doit aider au prélèvement.
6. La solution aspirée peut contenir de petites bulles de dioxyde de carbone, ne pas en tenir compte.

X Compatibilités : Ce médicament est compatible avec les solutions pour administration IV suivantes :

- chlorure de sodium à 0,9 %,
- solution glucosée à 5 %,
- solution glucosée à 10 %,
- solution de chlorure de sodium à 0,9 % + solution glucosée à 5 %,
- solution de Ringer,
- solution de Ringer-lactate,
- solution de dialyse intrapéritonéale (lactate) 1,36 %.

Aucune incompatibilité n'a été mise en évidence avec les molécules et les solutions suivantes :

- fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine) ;
- amphotéricine B ;
- fluconazole ;
- foscarnet ;
- émulsions lipidiques ;
- solution glucosée à 30 % ;
- solutions d'acides aminés ;
- chlorure de potassium, chlorure de calcium ;
- gluconate de calcium.

X En administration continue, lors de l'association avec les cures de chimiothérapie anticancéreuse, utiliser une voie d'administration différente de celle utilisée pour la ceftazidime ou utiliser un cathéter multilumières en raison du risque de formation de composés insolubles.

Informations pharmaceutiques :

Incompatibilité**X En administration discontinuée :**

- Le mélange à une solution bicarbonatée n'est pas recommandé (diminution d'activité).
- La ceftazidime et la vancomycine, de même que la ceftazidime et les aminosides, ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou dans la même poche à perfusion.

X En administration continue :

Il a été montré une instabilité intratubulaire de la ceftazidime en présence de : aciclovir, ganciclovir.

De plus, tout médicament dont la solution à perfuser présente un caractère basique marqué (pH > 9) est susceptible d'altérer la ceftazidime. Il ne doit donc pas être administré conjointement.

Durée de stabilité**Précaution particulière de conservation**

- A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.
- La solution reconstituée peut être conservée 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

Nature et contenu de la boîte

- **§ Boîte en carton contenant un flacon de poudre pour solution injectable** : Enfant et nourrisson (IM, IV) à 500 mg : CEFTAZIM[®] 0,5 g.
- **§ Boîte en carton contenant un flacon de poudre pour solution injectable** : Adulte (IM, IV) à 1 g : CEFTAZIM[®] 1 g.

AMM :

909 356 1H: CEFTAZIM IM IV 0.5 g

909 356 2H: CEFTAZIM IM IV 1 g

Ceftazidime,

Poudre pour préparation injectable I.V – I.M