RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CEFTADINE 1 g, poudre pour solution pour injection ou perfusion.

2. COMPOSITION

Principe actif

- Ceftazidime (sous forme de ceftazidime pentahydraté)……..1000.00mg

Quantité par flacon

Excipient

- Carbonate de sodium

Excipient à effet notoire

- Sodium

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Poudre pour solution pour injection ou perfusion.

Poudre blanche à jaune pâle.

Flacon de 10 ml, boîte unitaire.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CEFTADINE est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson, y compris chez le nouveau-né (dès la naissance) :

- Pneumonie nosocomiale,
- Infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose,
- Méningite bactérienne,
- Otite moyenne suppurée chronique,
- Otite externe maligne,
- Infections urinaires compliquées,
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous,
- Infections intra-abdominales compliquées,
- Infections osseuses et articulaires,
- Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous dpca.

Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.

La ceftazidime peut être utilisée dans la prise en charge des patients neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

La ceftazidime peut être utilisée en prophylaxie péri-opératoire des infections urinaires chez les patients subissant une résection transurétrale de la prostate (RTUP).

Le choix de la ceftazidime doit tenir compte de son spectre antibactérien, qui se limite principalement aux bactéries aérobies à *Gram* négatif (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

La ceftazidime doit être co-administrée avec d'autres agents antibactériens chaque fois que l'éventail possible des bactéries responsables ne relève pas de son spectre d'activité.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Tableau 1 : Adultes et enfants ≥ 40 kg

Administration discontinue	
Infection	*Dose à administrer*
Infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose	100 à 150 mg/kg/jour toutes les 8 h, avec un maximum de 9 g par jour[1]
Neutropénie fébrile	2 g toutes les 8 h
Pneumonie nosocomiale	
Méningite bactérienne	
Bactériémie*	
Infections osseuses et articulaires	1-2 g toutes les 8 h
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infections intra-abdominales compliquées	
Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	
Infections urinaires compliquées	1-2 g toutes les 8 h ou 12 h

Prophylaxie péri-opératoire en cas de résection transurétrale de la prostate (TURP)	1 g lors de l'induction de l'anesthésie et une seconde dose au retrait du cathéter
Otite moyenne suppurée chronique	1 g à 2 g toutes les 8 h
Otite externe maligne	
Perfusion continue	
Infection	*Dose à administrer*
Neutropénie fébrile	Dose de charge de 2 g suivie d'une perfusion continue de 4 à 6 g toutes les 24 h[1]. La durée de perfusion de toute dose de médicament dissous ne doit pas excéder plus de 9 h à 25°C (voir rubrique 6.3). Par conséquent, après reconstitution, la dose unitaire dans le liquide de perfusion doit être administrée dans les 9 h, par exemple pour une dose de 8 g par jour : 2 g de dose de charge, suivi de 2 g en perfusion continue toutes les 8 h.
Pneumonie nosocomiale	
Infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose	
Méningite bactérienne	
Bactériémie*	
Infections osseuses et articulaires	
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infections intra-abdominales compliquées	
Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	

[1] *On a utilisé 9 g/jour chez l'adulte ayant une fonction rénale normale sans observer d'effets indésirables.*

** Concomitante, ou suspe ctée être concomitante, avec une infection listée dans la rubrique 4.1.*

Tableau 2 : Enfants < 40 kg

Très jeunes enfants et nourrissons > 2 mois et enfants < 40 kg	***Infection***	***Dose usuelle***
Administration discontinue		
	Infections urinaires compliquées	100-150 mg/kg/jour répartis en 3 doses, sans dépasser la dose de 6 g/jour
	Otite moyenne suppurée chronique	
	Otite externe maligne	
	Enfants neutropéniques	150 mg/kg/jour répartis en 3 doses, sans dépasser la dose de 6 g/jour
	Infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose	
	Méningite bactérienne	
	Bactériémie*	
	Infections osseuses et articulaires	100-150 mg/kg/jour répartis en 3 doses, sans dépasser la dose de 6 g/jour
	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
	Infections intra-abdominales compliquées	

	Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	
Perfusion continue		
	Neutropénie fébrile	Dose de charge de 60-100 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 100-200 mg/kg/jour, avec un maximum de 6 g/jour
	Pneumonie nosocomiale	
	Infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose	
	Méningite bactérienne	
	Bactériémie*	
	Infections osseuses et articulaires	
	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
	Infections intra-abdominales compliquées	
	Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	
Nouveau-nés et nourrissons ≤ 2 mois	***Infection***	***Dose usuelle***
Administration discontinue		

	Majorité des infections	25-60 mg/kg/jour répartis en 2 doses[1]

[1] Chez les nouveau-nés et nourrissons ≤ 2 mois, la demi-vie sérique de la ceftazidime peut être 3 à 4 fois plus longue que celle de l'adulte.

** Concomitante, ou suspectée être concomitante, avec une infection listée dans la rubrique 4.1.*

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la ceftazidime administrée en perfusion continue chez les nouveau-nés et les nourrissons ≤ 2 mois n'ont pas été établies.

Sujets âgés

En raison de la diminution de la clairance de la ceftazidime chez les sujets âgés, la dose quotidienne ne doit normalement pas dépasser 3 g chez les patients de plus de 80 ans.

Insuffisance hépatique

Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'ajuster la dose en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas de donnée issue d'études cliniques chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir également rubrique 5.2). Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

Insuffisance rénale

La ceftazidime est excrétée de manière inchangée par les reins. Par conséquent, la posologie doit être réduite chez les insuffisants rénaux (voir également rubrique 4.4).

Une dose de charge initiale de 1 g doit être administrée. Les doses d'entretien doivent se baser sur la clairance de la créatinine.

Tableau 3 : Doses d'entretien de CEFTADINE recommandées en cas d'insuffisance rénale – perfusion discontinue

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Clairance de la créatinine (mL/min)	Créatininémie approx. µmol/L (mg/dL)	Dose unitaire recommandée de CEFTADINE (g)	Fréquence d'administration (heures)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24

< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Pour les patients souffrant d'infections sévères, la dose unitaire doit être augmentée de 50 %, ou la fréquence d'administration doit être augmentée.

Chez l'enfant, la clairance de la créatinine doit être ajustée en fonction de la surface corporelle ou de la masse maigre.

Enfants < 40 kg

Clairance de la créatinine (mL/min)**	Créatininémie approx.* µmol/L (mg/dL)	Dose individuelle recommandée (en mg/kg de poids corporel)	Fréquence d'administration (heures)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	25	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	25	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	12,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	12,5	48
** Les valeurs de créatininémie sont des valeurs indicatives susceptibles de ne pas indiquer exactement le même degré de réduction pour tous les patients insuffisants rénaux.* *** Estimée sur la base de la surface corporelle, ou mesurée.*			

Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

Tableau 4 : Doses d'entretien de CEFTADINE recommandées en cas d'insuffisance rénale – perfusion continue

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Clairance de la créatinine (mL/min)	Créatininémie approx. µmol/L (mg/dL)	Fréquence d'administration (heures)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Dose de charge de 2 g suivie par 1 à 3 g/ 24 heures
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Dose de charge de 2 g suivie par 1 g/ 24 heures

≤ 15	> 350 (> 4,0)	Non évaluée

Une attention particulière doit être apportée dans le choix de la dose. Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

Enfants < 40 kg

La sécurité et l'efficacité de la ceftazidime administrée en perfusion continue chez les enfants insuffisants rénaux pesant moins de 40 kg n'ont pas été établies. Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

En cas de perfusion continue chez un enfant ayant une insuffisance rénale, la clairance de la créatinine doit être ajustée par rapport à la surface corporelle ou à la masse maigre.

Hémodialyse

La demi-vie sérique pendant l'hémodialyse est de 3 à 5 h.

Après chaque séance d'hémodialyse, la dose d'entretien de ceftazidime recommandée dans les tableaux 3 et 4 doit être renouvelée.

Dialyse péritonéale

La ceftazidime peut être utilisée en dialyse péritonéale et en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Outre l'utilisation par voie intraveineuse, la ceftazidime peut être incorporée au liquide de dialyse (habituellement 125-250 mg pour 2 litres de solution de dialyse).

Chez les patients insuffisants rénaux sous hémodialyse artério-veineuse continue ou sous hémofiltration avec membranes à haute perméabilité : 1 g/jour soit en dose unique, soit en doses fractionnées. Chez les patients sous hémofiltration avec membranes à basse perméabilité en unité de soins intensifs, suivre la dose recommandée en cas d'insuffisance rénale.

Chez les patients sous hémofiltration veino-veineuse et sous hémodialyse veino-veineuse, suivre les recommandations posologiques indiquées dans les tableaux 5 et 6 ci-dessous.

Tableau 5 : Doses recommandées pour hémofiltration veino-veineuse continue

Fonction rénale résiduelle (clairance de la créatinine en mL/min)	Dose d'entretien (mg) pour un débit d'ultrafiltration (mL/min) de [1] :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500

10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750
[1] Dose d'entretien à administrer toutes les 12 h.				

Tableau 6 : Doses recommandées pour hémodialyse veino-veineuse continue

Fonction rénale résiduelle (clairance de la créatinine en mL/min)	Dose d'entretien (mg) pour un débit du dialysat de [1] :					
	1,0 litre/h			2,0 litres/h		
	Débit d'ultrafiltration (litres/h)			Débit d'ultrafiltration (litres/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1 000
15	500	750	750	750	750	1 000
20	750	750	1000	750	750	1 000
[1] Dose d'entretien à administrer toutes les 12 h.						

Mode d'administration

La dose dépend de la sévérité, de la sensibilité, du site et du type d'infection ainsi que de l'âge et de la fonction rénale du patient.

CEFTADINE doit être administré par injection intraveineuse ou perfusion, ou par injection intramusculaire profonde. Les sites d'injection intramusculaire recommandés sont le quadrant externe supérieur du grand fessier ou la face latérale de la cuisse. Les solutions de CEFTADINE peuvent être administrées directement dans la veine ou introduites dans la tubulure d'un set de perfusion si le patient reçoit des solutions par voie parentérale.

Les administrations par injection intraveineuse discontinue ou par perfusion intraveineuse continue sont les voies d'administration préconisées. L'administration intramusculaire doit

uniquement être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la ceftazidime, à toute autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2.
- Antécédents d'hypersensibilité grave (par exemple, réaction anaphylactique) à tout autre type de produit antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Comme pour tous les produits antibactériens de la famille des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été signalées. En cas de réactions sévères d'hypersensibilité, le traitement par ceftazidime doit être immédiatement arrêté et des mesures adéquates doivent être initiées.

Avant l'initiation du traitement, il faut établir si le patient présente des antécédents d'hypersensibilité grave à la ceftazidime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre type de bêta-lactamine. Il convient d'être prudent si la ceftazidime est administrée à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité non grave à d'autres produits de la famille des bêta-lactamines.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées en association avec un traitement par ceftazidime, avec une fréquence indéterminée.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de ces réactions et faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de réactions cutanées.

En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par ceftazidime doit être immédiatement interrompu et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient développe une réaction grave telle qu'un SSJ, une NET, un syndrome DRESS ou une PEAG associé à l'utilisation de ceftazidime, le traitement par ceftazidime ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Spectre d'activité

La ceftazidime a un spectre d'activité antibactérien limité. Il n'est pas approprié de l'utiliser seule pour le traitement de certains types d'infections à moins que l'agent pathogène soit déjà documenté et connu pour y être sensible ou s'il y a une forte suspicion que l'agent pathogène le plus probable puisse être traité par ceftazidime. Ceci s'applique particulièrement pour le

traitement des patients ayant une bactériémie et pour le traitement de méningites bactériennes, d'infections de la peau et des tissus mous et d'infections osseuses et articulaires. De plus, la ceftazidime est sensible à l'hydrolyse par plusieurs béta-lactamases à spectre élargi (BLSEs). De ce fait, l'information sur la prévalence d'organismes produisant des BLSEs doit être prise en considération lors du choix d'un traitement par ceftazidime.

Colite pseudo-membraneuse

Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudo-membraneuse ont été signalés avec presque tous les produits antibactériens, y compris la ceftazidime, avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant ou après l'administration de ceftazidime (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par la ceftazidime et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Fonction rénale

Tout traitement concomitant avec des céphalosporines à haute dose et des médicaments néphrotoxiques, par exemple les aminosides, ou les diurétiques puissants (par exemple, le furosémide) peut dégrader la fonction rénale.

La ceftazidime est éliminée par voie rénale : c'est pourquoi il convient de réduire la dose en fonction du degré d'insuffisance rénale. La sécurité et l'efficacité du traitement doivent être étroitement surveillées chez les patients ayant une insuffisance rénale. Des séquelles neurologiques ont été occasionnellement signalées dans les cas où la dose n'a pas été réduite chez les insuffisants rénaux (voir les rubriques 4.2 et 4.8).

Prolifération de micro-organismes non sensibles

L'utilisation prolongée de ce médicament peut entraîner une prolifération d'organismes non sensibles (par exemple, entérocoques et champignons) pouvant nécessiter un arrêt du traitement ou bien la prise d'autres mesures appropriées. Une évaluation répétée de l'état de santé du patient est indispensable.

Etude et test d'interactions

La ceftazidime n'interfère pas avec les tests enzymatiques de mesure de la glycosurie mais une légère interférence (faux positifs) peut survenir avec les réactifs contenant du cuivre (solutions de Benedict ou de Fehling, Clinitest).

La ceftazidime n'interfère pas avec la réaction de coloration au picrate alcalin pour mesurer le taux de créatinine.

Une positivation du test de Coombs s'observe chez environ 5 % des patients et peut interférer avec les tests de compatibilités sanguines.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 52 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études d'interaction ont été menées uniquement avec le probénécide et le furosémide.

L'utilisation concomitante de fortes doses en association avec des médicaments néphrotoxiques peut altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Un antagonisme entre le chloramphénicol et la ceftazidime et d'autres céphalosporines a été observé *in vitro*. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue mais si une administration concomitante de ceftazidime et de chloramphénicol est envisagée, cette possibilité d'antagonisme doit être prise en compte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la ceftazidime chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction, sur le développement de l'embryon ou du fœtus, sur la mise bas ou sur le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

CEFTADINE ne doit être prescrit aux femmes enceintes que si le bénéfice est supérieur au risque.

Allaitement

La ceftazidime est faiblement excrétée dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de ceftazidime, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. La ceftazidime peut donc être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude portant sur les effets du produit sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines n'a été réalisée. Des effets indésirables (par exemple, des vertiges) peuvent toutefois survenir et influer sur l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont : éosinophilie, thrombocytose, phlébite ou thrombophlébite avec l'administration intraveineuse, diarrhée, augmentation transitoire des

enzymes hépatiques, éruption maculo-papuleuse ou urticarienne, douleur et/ou inflammation après l'injection intramusculaire, et test de Coombs positif.

Les données issues d'études cliniques soutenues ou non par un promoteur ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables fréquents et peu fréquents. Les fréquences imputées à tous les autres effets indésirables ont été principalement déterminées en utilisant les données de pharmacovigilance (post-commercialisation) et se réfèrent à un taux de notification plutôt qu'à une fréquence réelle. Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de gravité décroissant.

La convention suivante a été appliquée pour la classification des fréquences :

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
- Très rare (< 1/10 000)
- Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de système d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Très rare**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations		Candidose (y compris vaginite et muguet buccal)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hyperéosinophilie Thrombocytose	Neutropénie Leucopénie Thrombopénie		Agranulocytose Anémie hémolytique Lymphocytose
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie (y compris bronchospasme et/ou hypotension) (voir rubrique 4.4)

Classes de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		Céphalées Vertiges		Séquelles neurologiques[1] Paresthésies
Affections vasculaires	Phlébite ou thrombophlébite liée à l'administration IV			
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Diarrhées et colites[2] liées à un produit antibactérien (voir rubrique 4.4) Douleurs abdominales Nausées Vomissements		Dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Augmentations transitoires d'une ou plusieurs enzymes hépatiques[3]			Ictère
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Eruption maculo-papuleuse ou urticarienne	Prurit		Syndrome de Lyell (nécrose toxique épidermique) Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe

Classes de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
				Angiœdème Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)[4] Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentations transitoires de l'urée plasmatique, azote uréique sanguin et/ou de la créatininémie	Néphrite interstitielle Insuffisance rénale aiguë	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur et/ou inflammation après injection IM	Fièvre		
Investigations	Test de Coombs positif[5]			

[1] *Des séquelles neurologiques ont été rapportées comprenant des tremblements, des myoclonies, des convulsions, encéphalopathie et coma chez les patients insuffisants rénaux pour lesquels la dose de ceftazidime n'a pas été réduite de façon appropriée.*

[2] *Les diarrhées et colites peuvent être liées à Clostridium difficile et peuvent se manifester sous forme de colite pseudo-membraneuse.*

[3] *ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), LDH, GGT, phosphatases alcalines.*

[4] *De rares cas de réactions DRESS ont été rapportés avec la ceftazidime.*

[5] *Une positivation du test de Coombs s'observe chez environ 5 % des patients et peut interférer avec les tests de compatibilités sanguines.*

Déclaration des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché est importante. Elle permet la surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé notifient tout effet indésirable suspecté via le Système National de Pharmacovigilance : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) – Site web : www.ammps.gov.ma

4.9. Surdosage

Un surdosage peut entraîner des séquelles neurologiques, à savoir une encéphalopathie, des convulsions et un coma.

Des symptômes de surdosage peuvent se manifester si la dose n'est pas réduite de façon appropriée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les taux sériques de ceftazidime peuvent être réduits par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactérien pour usage systémique, céphalosporines de troisième génération, code ATC : J01DD02.

Mécanisme d'action

La ceftazidime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne consécutive à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Cela entraîne l'interruption de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie, ce qui provoque la lyse et la mort de celle-ci.

Effets pharmacodynamiques

Dans le cas des céphalosporines, il a été démontré que le principal indice pharmacocinétique/pharmacodynamique en corrélation avec l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de l'intervalle d'administration où la concentration libre reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ceftazidime pour les espèces individuelles ciblées (à savoir, % T > CMI).

Efficacité et sécurité clinique

Concentrations critiques

Valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) :

Organisme	Valeur critiques (mg/L)		
	S	**I**	**R**
Entérobactérie	≤1	2-4	>4
Pseudomonas aeruginosa	≤8[1]	-	>8
Valeurs critiques non reliées à une espèce [2]	≤4	8	>8

S=sensible, I= intermédiaire, R=résistant.

[1] *Les valeurs critiques se rapportent à un traitement à haute dose (2g x 3).*

[2] *Les valeurs critiques non reliées à une espèce ont principalement été déterminées sur la base de données PK/PD et sont indépendantes des distributions de CMI d'espèces spécifiques. Elles sont à considérer uniquement pour les espèces non mentionnées dans le tableau et les notes de bas de pages.*

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne à la ceftazidime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- Une hydrolyse par des bêta-lactamases. La ceftazidime peut être efficacement hydrolysée par des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) qui comprennent les BLSE de la famille des SHV et les enzymes AmpC pouvant être induites ou subir une dérépression stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à *Gram* négatif ;
- Une affinité réduite des protéines de liaison aux pénicillines pour la ceftazidime ;
- Une imperméabilité de la membrane externe limitant l'accès de la ceftazidime aux protéines de liaison aux pénicillines dans les organismes à *Gram* négatif ;
- Les pompes d'efflux bactériennes.

Sensibilité microbiologique

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'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram positif : *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Aérobies à Gram négatif : *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp.(autre) *Providencia* spp.
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème
Aérobies à Gram négatif :
Acinetobacter baumannii + *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella* spp. (autre) *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* spp. *Morganella morganii*

Aérobies à Gram positif : *Staphylococcus aureus*[£] *Streptococcus pneumoniae*[££] *Streptococcus du groupe Viridans*
Anaérobies à Gram positif : *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus* spp.
Anaérobies à Gram négatif : *Fusobacterium* spp.
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram positif : Entérocoques spp., y compris *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* *Listeria* spp.
Anaérobies à Gram positif : *Clostridium difficile*
Anaérobies à Gram négatif : *Bacteroides* spp. (de nombreuses souches de *Bacteroides fragilis* sont résistantes)
Autres : *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.

[£] *Les staphylocoques dorés méticilline-sensibles sont considérés comme présentant une faible sensibilité à la ceftazidime. Tous les staphylocoques dorés méticilline-résistants sont résistants à la ceftazidime.*

[££] *Une sensibilité réduite à la ceftazidime est au moins attendue lorsque les pneumocoques présentent une sensibilité intermédiaire ou une résistance à la pénicilline.*

[+] *Des niveaux de résistance élevés ont été observés dans plus d'un endroit/pays/régions en Europe.*

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration de 500 mg et de 1 g de ceftazidime par voie IM, on atteint rapidement des pics de concentrations plasmatiques de 18 et 37 mg/L, respectivement. Cinq minutes après injection IV en bolus de 500 mg, 1 g ou 2 g, on a atteint des taux plasmatiques de 46, 87 et 170 mg/L, respectivement. La cinétique de la ceftazidime est linéaire dans l'intervalle de dose unique de 0,5 à 2 g après administration intramusculaire ou intraveineuse.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines sériques de la ceftazidime est faible à environ 10 %. Des concentrations supérieures à la CMI pour les germes pathogènes courants peuvent être atteintes dans des tissus tels que l'os, le myocarde, la bile, les sécrétions bronchiques, l'humeur aqueuse, les liquides synovial, pleural et péritonéal. La ceftazidime franchit directement et facilement le placenta et passe aussi dans le lait maternel. La pénétration de la barrière hémato-encéphalique intacte est faible, ce qui fait que l'on observe de faibles taux de ceftazidime dans le LCR en l'absence d'inflammation. Toutefois, on atteint des concentrations de 4 à 20 mg/L voire supérieures dans le LCR en cas de méningite.

Biotransformation

La ceftazidime n'est pas métabolisée.

Elimination

Après une administration par voie parentérale, les taux plasmatiques diminuent avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. La ceftazidime est entièrement excrétée dans les urines par filtration glomérulaire et environ 80 à 90 % de la dose est retrouvée dans les urines dans les 24 heures. Moins de 1 % de la ceftazidime est excrété par voie biliaire.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

L'élimination de la ceftazidime est diminuée chez les patients insuffisants rénaux et la dose doit donc être réduite (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques

La présence d'une insuffisance hépatique légère à modérée n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients ayant reçu 2 g de ce médicament par voie IV toutes les 8 heures pendant 5 jours, à condition que la fonction rénale n'ait pas été altérée (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

La clairance réduite observée chez les patients âgés était principalement due à la diminution de la clairance rénale de la ceftazidime liée à l'âge. La demi-vie d'élimination moyenne allait de

3,5 à 4 heures après administration d'une dose unique ou administration répétée de 2 g/jour en IV bolus chez des patients âgés de 80 ans ou plus.

Population pédiatrique

La demi-vie de la ceftazidime est allongée de 4,5 à 7,5 heures chez les prématurés et les nouveau-nés après administration de doses comprises entre 25 et 30 mg/kg. Toutefois, à l'âge de 2 mois, la demi-vie présente les mêmes valeurs que celle d'un adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la ceftazidime.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

CEFTADINE 1g est moins stable en injection avec du bicarbonate de sodium qu'avec d'autres liquides pour administrations intraveineuses. Il est déconseillé de l'utiliser comme solvant. CEFTADINE 1g et les aminosides ne doivent pas être mélangés dans la même poche de perfusion ou dans la même seringue. Un phénomène de précipitation a été observé lors d'un mélange de vancomycine à une solution de ceftazidime. Par conséquent, il est plus prudent de rincer les poches ou les tubulures de perfusion entre les administrations de ces deux médicaments.

6.2. Durée de conservation

2 ans.

6.3. Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution et dilution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 jours à 2-8 °C et pendant 9 heures à 25 °C et ne devraient normalement pas dépasser 24h à une température de 2 à 8°C, sauf si la reconstitution a été effectué dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation du produit en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

CEFTADINE® 1 g, Poudre pour solution pour injection ou perfusion.

Flacon de 10 ml de type I en verre transparent avec un bouchon en caoutchouc butyle gris et capuchon en aluminium. Boîte d'un flacon.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Toutes les présentations de flacons de CEFTADINE sont fournies sous vide partiel. Lorsque le produit se dissout, un dégagement de dioxyde de carbone se produit et une pression positive se développe. Les petites bulles de dioxyde de carbone dans la solution reconstituée peuvent être ignorées.

Instructions concernant la reconstitution

Voir tableau ci-dessous pour connaître les volumes d'addition et les concentrations des solutions (ce qui peut être utile lorsque des doses fractionnées sont nécessaires).

Tableau 7 : Poudre pour solution pour injection ou perfusion

Présentation		**Quantité de solvant à ajouter (mL)**	**Concentration approx. (mg/mL)**
1 g, poudre pour solution injectable			
1 g	Intramusculaire	3 mL	260
	Bolus intraveineux	10 mL	90
	Perfusion intraveineuse	50 mL*	20
2 g, poudre pour solution injectable			
2 g	Bolus intraveineux	10 mL	170
	Perfusion intraveineuse	50 mL*	40

** Remarque : l'addition doit se faire en deux fois.*

Note : le volume de la solution de ceftazidime après reconstitution est augmenté en raison du facteur de déplacement du médicament ; la concentration obtenue, exprimée en mg/ml est détaillée dans le tableau ci-dessus.

A des concentrations comprises entre 1 mg/mL et 40 mg/mL, la ceftazidime est compatible avec les solutions pour administration IV suivantes :

- Chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection,
- Lactate de sodium M/6,
- 0,5 % chlorhydrate de Lidocaïne
- 1 % chlorhydrate de Lidocaïne
- Solution de Ringer lactate (ou solution de Hartmann),
- Solution dextrose à 5 %,
- Solution de chlorure de sodium à 0,9 % + solution glucosée à 5 %,
- Solution de dextrose à 10 %,
- Du dextran 40 ; à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 %,
- Du dextran 40 ; à 10 % dans une solution glucosée à 5 %,
- Du dextran 70 ; à 6 % dans une solution glucosée à 5 %.

A des concentrations comprises entre 0,05 mg/mL et 0,25 mg/mL, la ceftazidime est compatible avec le liquide de dialyse intrapéritonéale (lactate).

Lorsque le produit est destiné à une administration par voie intramusculaire, la ceftazidime à des concentrations détaillées dans le tableau 7 peut être reconstituée pour usage IM avec 0,5 % ou 1 % de chlorhydrate de lidocaïne pour solution injectable.

Les solutions présentent une couleur jaune claire à ambrée selon leur concentration, le solvant employé et leurs conditions de conservation. Ces changements de couleur ne diminuent pas l'efficacité du produit dans le cadre des recommandations énoncées.

Préparation des solutions pour injection en bolus

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. Retirer l'aiguille du bouchon.
2. Bien secouer pour dissoudre le produit : du dioxyde de carbone se dégage, une solution limpide est obtenue au bout d'environ 2 minutes.
3. Renverser le flacon. S'assurer que le piston de la seringue est à bout de course puis insérer l'aiguille dans le bouchon du flacon et aspirer le volume total de la solution dans la seringue (la pression dans le flacon doit faciliter l'aspiration). S'assurer que l'aiguille plonge dans la solution et non dans l'espace vide. La solution aspirée peut contenir des petites bulles de dioxyde de carbone : ne pas en tenir compte.

Ces solutions peuvent être administrées directement dans la veine ou introduites dans la tubulure d'un set de perfusion si le patient reçoit des liquides par voie parentérale. La ceftazidime est compatible avec les solutions IV énumérées plus haut.

Préparation de solutions pour perfusion IV de ceftazidime injectable en flacon standard (mini-sac ou set de perfusion de type burette)

Préparation en utilisant au total 50 mL de solvant compatible, ajoutés en DEUX étapes comme suit.

1. Introduire l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 mL de solvant.
2. Retirer l'aiguille et bien secouer le flacon pour obtenir une solution limpide.
3. Ne pas insérer d'aiguille d'évacuation des gaz jusqu'à complète dissolution du produit. Insérer une aiguille de libération des gaz dans le bouchon du flacon pour évacuer la pression interne.
4. Transférer la solution reconstituée dans le dispositif d'administration final (par exemple, mini-sac ou set de perfusion de type burette) en complétant pour obtenir un volume total de 50 mL et administrer par perfusion IV pendant 15 à 30 min.

Remarque : afin de préserver le caractère stérile du produit, il est important que l'aiguille d'évacuation des gaz ne soit pas insérée dans le bouchon du flacon avant dissolution du produit.

Tout produit inutilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.

A usage unique seulement

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Tableau A (Liste I).

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : PHARMAPROM

Date de publication : OCTOBRE 2026