PRODUCT MONOGRAPH

PCeftazidime for Injection BP

(as ceftazidime pentahydrate) • 1 g/vial, 2 g/vial, 3 g/vial, 6 g/vial
Sterile Powder for Solution • Antibiotic

CLINICAL PHARMACOLOGY

In vitro studies indicate that the bactericidal action of ceftazidime, a semisynthetic cephalosporin antibiotic, results from inhibition of bacterial cell wall synthesis.

Ceftazidime has a high affinity for the Penicillin-Binding Protein-3 (PBP-3) and moderate affinity for the PBP-1a of certain Gram negative organisms such as *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. The affinity for PBP-1b is much less than that for either PBP-3 or PBP-1a. PBP-3 is involved in the process of cross-wall formation (septation). Binding to this protein results in formation of filaments and eventual death of the bacterium. PBP-1a and PBP-1b are involved in longitudinal wall synthesis (elongation) prior to septation. Binding to these proteins results in spheroplast formation followed by rapid lysis.

Ceftazidime has high affinity for PBP-1 and PBP-2 of *Staphylococcus aureus*. However, the drug's affinity for PBP-3 is very much less in this organism.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Ceftazidime for Injection BP may be indicated for the treatment of patients with infections caused by susceptible strains of the designated organisms in the following diseases:

Lower Respiratory Tract Infections
Pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa; Haemophilus influenzae* including ampicillin-resistant strains; *Klebsiella* species; *Enterobacter* species; *Proteus mirabilis; Escherichia coli, Serratia* species, *Streptococcus pneumoniae,* and *Staphylococcus aureus* including ampicillin-resistant (but not methicillin-resistant) strains.

Urinary Tract Infections
Caused by *Pseudomonas aeruginosa; Enterobacter* species; *Proteus* species (indole positive and negative); *Klebsiella* species, and *Escherichia coli.*

Due to the nature of the underlying conditions which usually predispose patients to *Pseudomonas* infections of the lower respiratory and urinary tracts, a good clinical response accompanied by bacterial eradication may not be achieved despite evidence of *in vitro* sensitivity.

Skin Structure Infections
Caused by *Pseudomonas aeruginosa; Klebsiella* species; *Escherichia coli; Proteus mirabilis; Enterobacter* species; *Staphylococcus aureus,* including ampicillin-resistant (but not methicillin-resistant) strains; and *Streptococcus pyogenes.*

Bacteremia/Septicemia
Caused by *Pseudomonas aeruginosa; Klebsiella* species; *Escherichia coli; Serratia* species; *Streptococcus pneumoniae; Staphylococcus aureus,* including ampicillinresistant (but not methicillin-resistant) strains; and *Staphylococcus epidermidis.*

Bone Infections
Caused by *Pseudomonas aeruginosa; Proteus mirabilis; Enterobacter* species; and *Staphylococcus aureus,* including ampicillin-resistant (but not methicillin-resistant) strains.

Peritonitis
Caused by *Escherichia coli; Klebsiella* species; and *Peptostreptococcus* species. Patients infected with *Bacteroides* species have also responded.

Meningitis
Caused by *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis.* Ceftazidime for Injection BP has also been used successfully in a limited number of cases of meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa.*

Specimens for bacteriologic culture should be obtained prior to therapy in order to identify the causative organisms and to determine their susceptibilities to Ceftazidime for Injection BP. Therapy may be instituted before results of susceptibility testing are known. However, modification of the treatment may be required once these results become available.

CONTRAINDICATIONS

Ceftazidime for Injection BP is contraindicated for patients who have shown hypersensitivity to ceftazidime or the cephalosporin group of antibiotics.

WARNINGS

Before therapy with Ceftazidime for Injection BP is instituted, careful enquiry should be made to determine whether the patient has had previous hypersensitivity reactions to ceftazidime, cephalosporins, penicillins, or other drugs. Ceftazidime for Injection BP should be administered with caution to any patient who has demonstrated some form of allergy, particularly to drugs. Special care is indicated in patients who have experienced an allergic reaction to penicillins or other beta-lactams. If an allergic reaction to Ceftazidime for Injection BP occurs, treatment should be discontinued and standard agents (e.g. epinephrine, antihistamines, corticosteroids) administered as necessary.

***Clostridium difficile*-Associated Disease**
Clostridium difficile-associated disease (CDAD) has been reported with use of many antibacterial agents, including ceftazidime. CDAD may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. It is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhea, or symptoms of colitis, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, or perforation of colon subsequent to the administration of any antibacterial agent. CDAD has been reported to occur over 2 months after the administration of antibacterial agents.

Treatment with antibacterial agents may alter the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *Clostridium difficile. C. difficile* produces toxins A and B, which contribute to the development of CDAD. CDAD may cause significant morbidity and mortality. CDAD can be refractory to antimicrobial therapy.

If the diagnosis of CDAD is suspected or confirmed, appropriate therapeutic measures should be initiated. Mild cases of CDAD usually respond to discontinuation of antibacterial agents not directed against *Clostridium difficile.* In moderate to severe cases, consideration should be given to management with fluids and electrolytes, protein supplementation, and treatment with an antibacterial agent clinically effective against *Clostridium difficile.* Surgical evaluation should be instituted as clinically indicated, as surgical intervention may be required in certain severe cases (see **ADVERSE REACTIONS**).

Hemolytic Anemia
CEFTAZIDIME FOR INJECTION BP SHOULD NOT BE USED IN PATIENTS WITH A HISTORY OF CEPHALOSPORIN-ASSOCIATED HEMOLYTIC ANEMIA SINCE THE RECURRENCE OF HEMOLYSIS IS MUCH MORE SEVERE.

An immune mediated hemolytic anemia has been observed in patients receiving cephalosphorin class antibacterials, including ceftazidime. Severe cases of hemolytic anemia, including fatalities, have been reported in both adults and children. If a patient develops anemia anytime during, or within 2-3 weeks subsequent to the administration of Ceftazidime for Injection BP, the diagnosis of a cephalosphorin-associated amenia should be considered and the drug discontinued until the etiology is determined.

Patients may benefit from periodic monitoring for signs and symptoms of hemolytic anemia, including measurement of hematological parameters or drug-induced antibody testing, where appropriate (see **ADVERSE REACTIONS**).

PRECAUTIONS

Ceftazidime for Injection BP should be administered with caution to individuals with a history of gastrointestinal disease, particularly colitis.

Patients with impaired renal function (i.e. creatinine clearance of 50mL/min/1.73 m^2 or less) should be placed on the special dosage schedule for Ceftazidime for Injection BP recommended under **DOSAGE AND ADMINISTRATION**. Normal dosages in these individuals are likely to produce excessive serum concentrations of ceftazidime. Elevated levels of ceftazidime in these patients could lead to convulsions.

The concomitant administration of aminoglycosides and some cephalosporins has caused nephrotoxicity. Although transient elevations of BUN and serum creatinine have been observed in clinical studies, there is no evidence that Ceftazidime for Injection BP, when administered alone, is significantly nephrotoxic. However, the effect of administering Ceftazidime for Injection BP concomitantly with aminoglycosides is not known. Studies suggest that the concomitant use of potent diuretics, such as furosemide and ethacrynic acid, may increase the risk of renal toxicity with cephalosporins.

Ceftazidime is eliminated via the kidneys, therefore the dosage should be reduced according to the degree of renal impairment. Neurological sequelae have occasionally been reported when the dose has not been reduced appropriately (see **Dosage** in **Impaired Renal Function** and see **ADVERSE REACTIONS**).

Prolonged treatment with Ceftazidime for Injection BP may result in the overgrowth of nonsusceptible organisms, including species originally sensitive to the drug. Repeated evaluation of the patient's condition is essential. If superinfection occurs during therapy, appropriate measures should be taken.

Development of resistance during the administration of Ceftazidime for Injection BP has been observed for *Staphylococcus aureus,* members of the *Enterobacteriaceae* family, *Acinetobacter* species, Pseudomonas species, and *Serratia* species.

Chloramphenicol is antagonistic *in vitro* with ceftazidime and other cephalosporins. The clinical relevance of this finding is unknown, but if concurrent administration of ceftazidime with chloramphenicol is proposed, the possibility of antagonism should be considered.

In common with other antibiotics, ceftazidime may affect the gut flora, leading to lower estrogen reabsorption and reduced efficacy of combined oral contraceptives.

Pregnancy
The safety of ceftazidime in pregnancy has not been established. The use of ceftazidime in pregnant women requires that the likely benefit from the drug be weighed against the possible risk to the mother and fetus.

Reproduction studies have been performed in mice and rats employing ceftazidime doses of up to 25 times those usually administered to humans. These studies have revealed no evidence of impaired fertility or harm of the fetus caused by ceftazidime. Animal reproduction studies, however, are not always predictive of human response.

Nursing Mothers
Ceftazidime is excreted in human milk in low concentrations (3.8 - 5.2 mg/L). The clinical significance of this is unknown, therefore, caution should be exercised when ceftazidime is administered to a nursing mother.

Elderly Patients
The elimination of ceftazidime may be reduced due to impairment of renal function.

Drug-Laboratory Test Interactions
Ceftazidime may cause a false-positive reaction for glucose in the urine with copper reduction tests (Benedict's or Fehling's solution). As a false-negative result may occur in the ferricyanide test, it is recommended that either glucose oxidase or hexokinase method be used to determine blood plasma glucose levels in patients receiving Ceftazidime for Injection BP.

Ceftazidime does not interfere in the alkaline picrate assay for creatinine. A positive Coombs' test has been reported during treatment with cephalosporins. This phenomenon can interfere with cross matching of blood.

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse effects have been local reactions following intravenous injection, allergic reactions, and gastrointestinal reactions. Other adverse effects have been encountered less frequently.

Local (2.8% of patients): Thrombophlebitis or phlebitis and pain with intravenous administration. Pain after intramuscular injection.

Hypersensitivity (2.7% of patients): Pruritus, urticaria, allergic exanthema, and fever.

Gastrointestinal (<4% of patients): Diarrhea, nausea, vomiting, colitis and abdominal pain. Pseudomembranous colitis has been reported (see **WARNINGS**). Oral thrush has been reported very rarely.

Central Nervous (<1% of patients): Headache, dizziness, hallucinations, and lethargy. There have been reports of neurological sequelae including tremor, myoclonia, convulsions encephalopathy and coma occurring in patients with renal impairment in whom the dose of ceftazidime has not been appropriately reduced.

Renal (<1% of patients): Transient elevations of blood urea, blood urea nitrogen and serum creatinine.

Hepatic (<4% of patients): Transient elevations of serum bilirubin, alkaline phosphatase, LDH, SGOT, SGPT and GGT.

Hematopoietic: Eosinophilia (3.4%), positive Direct Coombs' Test (5.1%), and with an incidence of <1%: thrombocytosis, transient leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia (see **WARNINGS**).

Miscellaneous (<1% of patients): Blurred vision, flushing, candidiasis, and vaginitis.

POST-MARKETING EXPERIENCE WITH CEFTAZIDIME

In addition to adverse events reported during clinical trials, the following events have been identified during clinical practice in patients treated with ceftazidime and were reported spontaneously. Because these reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency.

Blood and lymphatic system disorders: Lymphocytosis, haemolytic anaemia, and agranulocytosis.

Immune system disorders: Anaphylaxis (including bronchospasm and/or hypotension).

Nervous system disorders: Paraesthesia.

Gastrointestinal disorders: Bad taste.

Hepatobiliary disorders: Jaundice.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Angioedema, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

Overdosage of cephalosporins can lead to neurological sequelae including encephalopathy, convulsions and coma. Excessive serum levels of ceftazidime can be reduced by hemodialysis or peritoneal dialysis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Ceftazidime for Injection BP may be administered either intravenously or intramuscularly after reconstitution.

Dosage and route of administration should be determined by severity of infection, susceptibility of the causative organism(s), and condition of the patient. The intravenous route is preferable for patients with septicemia, peritonitis or other severe or life threatening infections, or for patients who may be poor risks because of lowered resistance resulting from such debilitating conditions as malnutrition, trauma, surgery, diabetes, heart failure, or malignancy, particularly if shock is present or pending.

The usual duration of treatment is 7 to 14 days. For Streptococcal infections, therapy should be continued for at least 10 days.

Adults
The recommended daily dosage of Ceftazidime for Injection BP is 0.5 to 6 grams administered in equally divided doses every 8 to 12 hours (see Table 1).

Table 1

Type of Infection	Daily Dose in Grams	Frequency and Route
uncomplicated pneumonia or skin structure infection	1.5 – 3.0	0.5 – 1.0 g i.m. or i.v. q8h
uncomplicated urinary tract infections	0.5	250 mg i.m. or i.v. q12h
complicated urinary tract infections	1.0 – 1.5	500 mg i.m. or i.v. q8h or q12h
bone infections	4.0	g i.v. q12h
peritonitis or septicemia	6.0	2 g i.v. q8h
meningitis	6.0	2 g i.v. q8h

For the treatment of infections caused by *Staphylococcus* species, a dosage of 1 or 2 g administered every 8 hours is recommended. For the treatment of infections (except those confined to the urinary tract) caused by *Enterobacter* species, a dosage of at least 1 g administered every 8 hours is recommended.

Children

Table 2

Type of Infection	Age Group Dosage	Dosage
Infections other than meningitis	1 month – 2 months	25 – 50 mg/kg i.v. q12h to a maximum of 6 g/day
	2 months – 12 years	30 – 50 mg/kg i.v. q8h to a maximum of 6 g/day
Meningitis	1 month – 12 years	50 mg/kg i.v. q8h to a maximum of 6 g/day

The maximum daily dose in children is 6 g.

Neonates (aged 0-28 days)
In children aged one month or less the recommended dose is 25-50 mg/kg of Ceftazidime for Injection BP given twice daily.

Data indicates that half-life of ceftazidime in neonates increases with decreasing gestational age and can be 3-4 times that in adults. An adjustment in dosing interval may be necessary with an increasing degree of prematurity. Additionally, clearance may increase rapidly in the first 2-3 weeks of life necessitating a readjustment of dose and/or dosing interval.

Use in Elderly
In acutely ill elderly patients with reduced renal clearance of ceftazidime, the daily dosage should not exceed 3 g.

Impaired Hepatic Function
No adjustment in dosage is required for patients with hepatic dysfunction provided renal function is not impaired (see **PHARMACOLOGY**).

Adults with Impaired Renal Function
Ceftazidime is excreted almost exclusively by glomerular filtration. In patients in whom the glomerular filtration rate (GFR) is less than or equal to 50 mL/min (0.83 mL/s), the dosage of Ceftazidime for Injection BP must be reduced to compensate for its slower excretion. After an initial loading dose of 1g of Ceftazidime for Injection BP, a maintenance dosage schedule should be followed (see Table 3).

Table 3: Recommended Maintenance Doses of Ceftazidime for Injection BP Renal Insufficiency

Creatinine Clearance		Recommended Unit Dose of Ceftazidime for Injection BP		Frequency of Dosing*
mL/min/1.73 m^2	mL/s/1.73 m^2	Moderate Infections	Severe Infections	
31 – 50	0.51 – 0.83	1 g	1.5 g	q12h
16 – 30	0.26 – 0.50	1 g	1.5 g	q24h
6 – 15	0.10 – 0.25	500 mg	750 mg	q24h
<5	<0.09	500 mg	750 mg	q48h

*If the severity of the infection necessitates an increase in the dosing frequency, serum concentrations of ceftazidime should be used as guidelines.

When only serum creatinine levels are known, the following formulae may be used to estimate creatinine clearance. The serum creatinine must represent a steady state of renal function:

Males

$$\text{Creatinine clearance (mL/s)} = \frac{\text{Weight (kg) X (140 – age)}}{\text{49 x serum creatinine (µmol/L)}}$$

OR

$$\text{Creatinine clearance (mL/min)} = \frac{\text{Weight (kg) X (140 – age)}}{\text{72 x serum creatinine (mg/dL)}}$$

Females 0.85 X above value.

Mean serum half-life of ceftazidime in patients with no kidney function was reduced from a range of 24.0 - 35.4 h between dialysis sessions to a range of 2.8 - 4.6 h during hemodialysis. Therefore a loading dose of 1 g is recommended followed by 0.5 to 1.0 g after each hemodialysis period. Serum concentrations of ceftazidime should be carefully monitored and used as a basis to adjust the dosage.

Ceftazidime for Injection BP can also be used in patients undergoing peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. In such patients, a loading dose of Ceftazidime for Injection BP (1 g) is suggested, followed by 500 mg every 24 hours. Serum concentrations of ceftazidime should be carefully monitored and used as a basis to adjust the dosage.

ADMINISTRATION

Intramuscular
Ceftazidime for Injection BP may be administered by deep intramuscular injection into a large muscle mass such as the upper outer quadrant of the gluteus maximus or vastus lateralis. The maximum dose of Ceftazidime for Injection BP should be one (1) gram for a single intramuscular injection.

Intermittent Intravenous Administration
The reconstituted solution may be slowly injected into the vein over a period of 3 to 5 minutes or given through the tubing of an administration set. During the infusion of the solution containing Ceftazidime for Injection BP, the administration of other solutions should be discontinued temporarily.

Continuous Intravenous Infusion
Ceftazidime for Injection BP may also be administered over a longer period of time.

NOTE: If therapy with Ceftazidime for Injection BP is carried out in combination with an aminoglycoside antibiotic, each should be administered at different sites because of a physical incompatibility. An aminoglycoside should not be mixed with Ceftazidime for Injection BP in the same container.

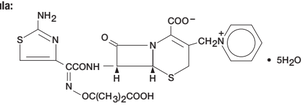
PHARMACEUTICAL INFORMATION

CHEMISTRY

Proper Name: Ceftazidime pentahydrate

Chemical Name: Pyridinium, 1-[7-[[2-amino-4-thiazolyl) [1-carboxy-1-methylethoxy)imino] acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl] methyl]-hydroxide, inner salt, pentahydrate, [6R- [6α, 7β(Z)]]

Structural Formula:



Molecular Formula: $C_{22}H_{22}N_8O_7S_2 \bullet 5H_2O$

Molecular Weight: 636.6 (as pentahydrate)

Description: Ceftazidime pentahydrate is a white to cream-coloured powder. It is soluble in acid, alkali and dimethyl sulfoxide; slightly soluble in water, methanol and dimethylformamide; insoluble in 95% ethanol, ethyl acetate, acetone, 1, -4-dioxan, diethyl ether, toluene, petroleum spirit and chloroform.

Composition
Ceftazidime for Injection BP vials contain a mixture of ceftazidime pentahydrate and sodium carbonate. When constituted, this mixture provides a solution of ceftazidime sodium.

The sodium carbonate at a concentration of 118 mg/g of ceftazidime activity has been admixed to facilitate dissolution. The total sodium content of the mixture is approximately 54 mg (2.3 mEq/g of ceftazidime activity).

Solutions of Ceftazidime for Injection BP range in colour from light yellow to amber, depending upon the diluent and volume used. The pH of freshly reconstituted solutions usually ranges from 5.0 to 7.5.

RECONSTITUTION

CAUTION: Ensure adequate venting, addition of diluent generates a positive pressure.

For Intramuscular Use
Solutions for Reconstitution
Sterile Water for Injection or, if required Bacteriostatic Water for Injection with Benzyl Alcohol (not for use in neonates), 0.5 w/v to 1.0% w/v Lidocaine Hydrochloride Injection.

Reconstitution Table

Vial Size	Diluent to be added to Vial	Approximate Available Volume	Approximate Average Concentration
1.0 g	3.0 mL	3.9 mL	280 mg/mL

Shake well until dissolved.

For Intravenous Use
Solution for Reconstitution
Sterile Water for Injection

Reconstitute as follows:

Reconstitution Table

Vial Size	Diluent to be added to Vial	Approximate Available Volume	Approximate Average Concentration
1.0 g	10 mL	10.9 mL	100 mg/mL
2.0 g	10 mL	11.7 mL	175 mg/mL

Shake well until dissolved. The prepared solution may be further diluted to the desired volume with any of the solutions listed under "Solutions for i.v. Infusion".

For Direct Intravenous Injection
Reconstitute as directed above.

For Intermittent Intravenous Infusion
Reconstitute as directed above for 1.0 g and 2.0 g vials of Ceftazidime for Injection BP.

For Continuous Intravenous Infusion
Reconstitute 1.0 g and 2.0 g vials of Ceftazidime for Injection BP with 10 mL Sterile Water for Injection. The appropriate quantity of the reconstituted solution may be added to an intravenous bottle containing any of the solutions listed under "Solutions for i.v. Infusion".

3.0 g and 6.0 g Pharmacy Bulk Vial
THE AVAILABILITY OF THE PHARMACY BULK VIALS ARE RESTRICTED TO HOSPITALS WITH A RECOGNIZED INTRAVENOUS ADMIXTURE PROGRAM.

Ceftazidime for Injection BP does not contain any preservatives. The Pharmacy Bulk Vials are intended for multiple dispensing for intravenous use only, employing a single puncture. Reconstitute with 13 mL and 26 mL Sterile Water for Injection for the 3.0 g and 6.0 g vials, respectively.

Reconstitution Table

Vial Size	Diluent to be added to Vial	Approximate Available Volume	Approximate Average Concentration
3.0 g	13 mL	15 mL	200 mg/mL
6.0 g	26 mL	30 mL	200 mg/mL

Shake well until dissolved. Following reconstitution with Sterile Water for Injection, the solution should be dispensed and diluted for use within 8 hours at room temperature (15-25ºC). Any unused reconstituted solution should be discarded after 8 hours. The appropriate quantity of the reconstituted solution may be added to an intravenous bottle containing any of the solutions listed below.

Solutions for i.v. Infusion

- 0.9% Sodium Chloride Injection
- M/6 Sodium Lactate Injection
- Ringers Injection USP
- Lactated Ringers Injection USP
- 5% Dextrose Injection
- 5% Dextrose and 0.225% Sodium Chloride Injection
- 5% Dextrose and 0.45% Sodium Chloride Injection
- 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection
- 10% Dextrose Injection
- 10% Invert Sugar in Water for Injection
- Normosol-M in 5% Dextrose Injection
- Sterile Water for Injection

Incompatibility
Ceftazidime for Injection BP should not be added to blood products, protein a hydrolysates or amino acids. Ceftazidime for Injection BP should not be mixed together with an aminoglycoside. Ceftazidime for Injection BP is less stable in Sodium Bicarbonate Injection than in other intravenous fluids, therefore it is not recommended as a diluent. Precipitation has been reported when vancomycin has been added to Ceftazidime for Injection BP in solution. Therefore, it would be prudent to flush giving sets and intravenous lines between administration of these two agents.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

Ceftazidime for Injection BP for intramuscular or direct intravenous injection
Vials containing the equivalent of 1 g ceftazidime are available in packs of ten.

Ceftazidime for Injection BP for intravenous injection or infusion
Vials containing the equivalent of 1 g and 2 g ceftazidime are available in packs of ten.
Vials containing the equivalent of 3 g ceftazidime are available in single packs.
Vials containing the equivalent of 6 g ceftazidime are available in single packs.

STORAGE

1 g and 2 g Single Dose Vials
Ceftazidime for Injection BP as powder for solution should be stored between 15-30°C and protected from light.

Use reconstituted and further diluted solution within 12 hours if kept at room temperature (15-25°C) or 48 hours if refrigerated (2-8°C). Single Use. Discard unused portion.

3 g and 6 g Pharmacy Bulk Vial
Ceftazidime for Injection BP as powder for solution should be stored between 15-30°C and protected from light.

Following reconstitution with Sterile Water for Injection, the solution should be dispensed and diluted for use within 8 hours at room temperature (15-25ºC). Any unused reconstituted solution should be discarded after 8 hours. Further diluted solutions should be administered within 12 hours when stored at room temperature (15-25°C), and within 48 hours when refrigerated (2-8°C). Single Use. Discard unused portion.

Date of Revision: May 7, 2015

Steri*Max* Inc., Oakville, ON L6H 6R4
1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com

IIBR000.02

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PCeftazidime pour injection BP

(sous forme de ceftazidime pentahydratée) • Fiole de 1 g, 2 g, 3 g et 6 g
Poudre stérile pour solution • Antibiotique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 æruginosa*. 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 sphéroplastes, 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP peut être 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 æruginosa; Hæmophilus influenzæ*, 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 pneumoniæ* et *Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline, mais non celles qui sont résistantes à la méthicilline.

Infections des voies urinaires
Causées par *Pseudomonas æruginosa;* 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.*

nfections de la peau et des structures cutanées
Causées par Pseudomonas æruginosa; les espèces de Klebsiella; Escherichia coli; Proteus mirabilis; les espèces d'*Enterobacter; Staphylococcus aureus,* y compris les souches résistantes à l'ampicilline, mais non celles qui sont résistantes à la méthicilline; et *Streptococcus pyogenes.*

Bactériémies/septicémies
Causées par Pseudomonas æruginosa; les espèces de *Klebsiella; Escherichia coli;* les espèces de *Serratia; Streptococcus pneumoniæ; Staphylococcus aureus,* y compris les souches résistantes à l'ampicilline, mais non celles qui sont résistantes à la méthicilline; et *Staphylococcus epidermidis.*

Infections des os
Causées par *Pseudomonas æruginosa; Proteus mirabilis;* les espèces d'*Enterobacter;* et *Staphylococcus aureus,* y compris les souches résistantes à l'ampicilline, mais non celles qui sont résistantes à la méthicilline.

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 influenzæ* 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.

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.

MISES EN GARDE

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. 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).

Maladie associée à *Clostridium difficile*
On a fait état de maladie associée à *Clostridium difficile* par suite de l'emploi de nombreux antibactériens, y compris la ceftazidine. 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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

PRÉCAUTIONS

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

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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**. Chez ces patients, les doses normales entraîneront probablement des concentrations sériques excessives de ceftazidime, lesquelles pourraient donner lieu à des convulsions.

L'administration concomitante d'aminosides et de certaines céphalosporines s'est révélée néphrotoxique. Rien n'indique cependant que CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP administré seul soit significativement néphrotoxique, bien que des élévations transitoires des concentrations d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique aient été observées dans des études cliniques. Cependant, les effets de l'administration concurrente de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP et d'aminosides ne sont pas connus. D'après certaines études, l'utilisation concomitante de diurétiques puissants, tels que le furosémide ou l'acide étacrynique, pourrait augmenter le risque de toxicité rénale associé aux céphalosporines.

La ceftazidime est éliminée par les reins, aussi la posologie doit-elle être ajustée en fonction du degré d'atteinte rénale. Des séquelles neurologiques ont été signalées à l'occasion lorsque la dose n'était pas réduite de façon appropriée (voir la section **POSOLOGIE, atteinte rénale** et la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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.

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.*

In vitro, le chloramphénicol est un antagoniste de la ceftazidime et d'autres céphalosporines. La pertinence clinique de ce phénomène est inconnue, mais on doit tenir compte de la possibilité d'un tel antagonisme si l'on envisage d'administrer concurremment la ceftazidime et le chloramphénicol.

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 (œstro-progestatifs).

Grossesse
L'innocuité de ceftazidime pendant la grossesse n'a pas été établie. 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.

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.

Personnes âgées
Une atteinte rénale peut ralentir l'élimination de la ceftazidime.

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.

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.

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, exanthème allergique et fièvre.

Réactions gastro-intestinales (< 4 % des patients) : Diarrhée, nausées, vomissements, colite et douleurs abdominales. Des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés (voir **MISES EN GARDE**). 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.

Troubles rénaux (< 1 % des patients) : Augmentations transitoires des concentrations d'urée et d'azote uréique du sang, et de la créatinine sérique.

Troubles hépatiques (< 4 % des patients) : Augmentations transitoires de la concentration de bilirubine sérique et de l'activité de l'AST, de l'ALT, de la LDH, de la GGT et des phosphatases alcalines.

Troubles hématopoïétiques : Éosinophilie (3,4 %), épreuve directe de Coombs positive (5,1 %) et, avec une fréquence inférieure à 1 % : thrombocytose, leucopénie transitoire, neutropénie, thrombocytopénie (voir **MISES EN GARDE**).

Autres (< 1 % des patients) : Vision trouble, bouffées vasomotrices, candidose et vaginite.

EXPÉRIENCE POSTCOMMERCIALISATION AVEC LA CEFTAZIDIME

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.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

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

Un surdosage en céphalosporines peut entraîner des séquelles neurologiques, y compris l'encéphalopathie, les convulsions et le coma. Une concentration sérique excessive de ceftazidime peut être diminuée par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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 et l'état du patient. 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).

Le traitement dure habituellement de 7 à 14 jours. Dans le cas d'infections à streptocoques, le traitement doit durer au moins 10 jours.

Adultes
La dose quotidienne recommandée de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP est de 0,5 à 6 grammes, 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	0,5 à 1,0 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 les12 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
Infections des os	4,0	2 g par voie i.v. toutes les 12 h
Péritonite ou septicémie	6,0	2 g par voie i.v. toutes les 8 h
Méningite	6,0	2 g par voie i.v. toutes les 8 h

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.

Enfants

Tableau 2

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

Atteinte 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 **PHARMACOLOGIE**).

Adultes
Adultes présentant une atteinte rénale
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 3.

Tableau 3 : 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 m²	mL/s/1,73 m²	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 0,50	1 g	1,5 g	Toutes les 12h
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 :

Homme

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

OU

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

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 24,0-35,4 heures entre les diabétiques 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.

ADMINISTRATION

Voie 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.

Administration 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.

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

REMARQUE : Si le traitement consiste en l'administration de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP et d'un aminoside, chaque antibiotique devrait être injecté à un endroit différent en raison de leur incompatibilité physique. Il ne faut pas mélanger CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP et un aminoside dans le même contenant.

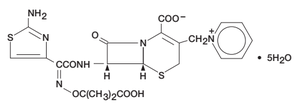
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : ceftazidime pentahydratée

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- [6α, 7β(Z)]]

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 636,6 (sous forme pentahydratée)

Description : La ceftazidime pentahydratée 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.

Composition
Les fioles de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP contiennent un mélange de ceftazidime pentahydratée 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 54 mg (2,3 mEq/g de ceftazidime).

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.

RECONSTITUTION

ATTENTION : Il faut s'assurer d'éliminer la pression positive créée par l'adjonction d'un solvant dans la fiole.

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

Tableau de reconstitution

Format	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume utilisable approximatif	Concentration moyenne approximative
1,0 g	3,0 mL	3,9 mL	280 mg/mL

Agiter jusqu'à dissolution complète.

Voie intraveineuse
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
1,0 g	10 mL	10,9 mL	100 mg/mL
2,0 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. ».

Injection i.v. directe
Reconstituer de la manière décrite précédemment.

Administration i.v. intermittente
Reconstituer de la manière décrite précédemment pour les fioles contenant 1,0 ou 2,0 g de CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP.

Administration i.v. continue
Pour reconstituer, ajouter 10 mL d'eau stérile pour injection à une fiole de 1,0 g ou de 2,0 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. ».

Grands formats pour le secteur hospitalier (3,0 g et 6,0 g)
CES FORMATS NE SONT PAS DISPONIBLES QUE DANS LES HÔPITAUX OÙ EXISTE DÉJÀ UN PROGRAMME RECONNU D'ADDITION AUX SOLUTÉS.

CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP ne contient aucun agent de conservation. Les grands formats d'hôpital servent 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 d'eau stérile pour injection à la fiole de 3,0 g et 26 mL d'eau stérile pour injection à la fiole de 6,0 g.

Tableau de reconstitution

Format	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume utilisable approximatif	Concentration moyenne approximative
3,0 g	13 mL	15 mL	200 mg/mL
6,0 g	26 mL	30 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.

Solutions pour perfusion i.v.

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

Incompatibilité
Il ne faut pas ajouter CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP à un produit sanguin, à un hydrolysat 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.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP (injection i.m. ou i.v. directe) :
Fioles contenant l'équivalent de 1 g de ceftazidime. Boîtes de 10.

CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP (injection ou perfusion i.v.) :
Fioles contenant l'équivalent de 1 g ou de 2 g de ceftazidime. Boîtes de 10.
Les fioles contenant l'équivalent de 3,0 g de ceftazidime sont offertes en boîtes unitaires.
Les fioles contenant l'équivalent de 6,0 g de ceftazidime sont offertes en boîtes unitaires.

CONSERVATION

Fiole à dose unique (1 g et 2 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.

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.

Fioles grand format pour pharmacies (3 g et 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). Fiole à usage unique. Jeter toute portion non utilisée.

Date de révision : le 7 mai 2015

Steri*Max* Inc., Oakville, ON L6H 6R4
1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com