Monographie de produit

[PR]CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP

(sous forme de ceftazidime pentahydratée)

Fiole de 1 g, 2 g, 3 g et 6 g

Poudre stérile pour solution

Antibiotique

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

Date de révision : Le 9 février 2018

Numéro de contrôle :

Monographie de produit

PrCEFTAZIDIME 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 les souches (méthicillinosensibles) de *Staphylococcus aureus.*

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*.

Infections de la peau et des structures cutanées
Causées par *Pseudomonas æruginosa*; les espèces de *Klebsiella*; *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis*; les espèces *d'Enterobacter*; les souches (méthicillinosensibles) de *Staphylococcus aureus*; et *Streptococcus pyogenes*.

Bactériémies/septicémies
Causées par *Pseudomonas æruginosa*; les espèces de *Klebsiella*; *Escherichia coli*; les espèces de *Serratia*; *Streptococcus pneumoniæ*; les souches (méthicillinosensibles) de *Staphylococcus aureus*; et *Staphylococcus epidermidis*.

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

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

Méningites
Causées par *Hæmophilus 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*.

Généralités

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.

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

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). Des taux élevés de ceftazidime chez les insuffisants rénaux peuvent donner lieu à des convulsions (voir **PRÉCAUTIONS**).

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**).

Sensibilité / Résistance

Évolution des bactéries résistantes aux médicaments

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

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

Possibilité de prolifération microbienne

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

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 m^2 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.

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**).

Teneur en sodium

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

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

Comme les personnes âgées risquent davantage d'avoir une fonction rénale réduite, la dose doit être déterminée avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fertilité

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

Interactions médicamenteuses

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 éthacrynique, pourrait augmenter le risque de toxicité rénale associé aux céphalosporines.

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'oestrogène et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux (oestro-progestatifs).

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, éruption maculopapuleuse, 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, des phosphatases alcalines, de la LDH, de l'AST (SGOT), de l'ALT (SGPT) et de la GGT.

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 g, fractionnée en prises égales toutes les 8 à 12 heures (voir tableau 1).

TABLEAU 1

TYPE D'INFECTION	DOSE QUOTIDIENNE EN GRAMMES	FRÉQUENCE ET VOIE D'ADMINISTRATION
Pneumonie sans complication ou infection des structures de la peau	1,5 à 3,0	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 m^2	**mL/s/1,73 m^2**	**Infections modérées**	**Infections graves**	
31 à 50	0,51 à 0,83	1 g	1,5 g	Toutes les 12h
16 à 30	0,26 à 0,50	1 g	1,5 g	Toutes les 24h
6 à 15	0,10 à 0,25	500 mg	750 mg	Toutes les 24h
< 5	< 0,09	500 mg	750 mg	Toutes les 48h

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

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

Hommes

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

OU

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

Femme

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

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

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

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

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

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

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.

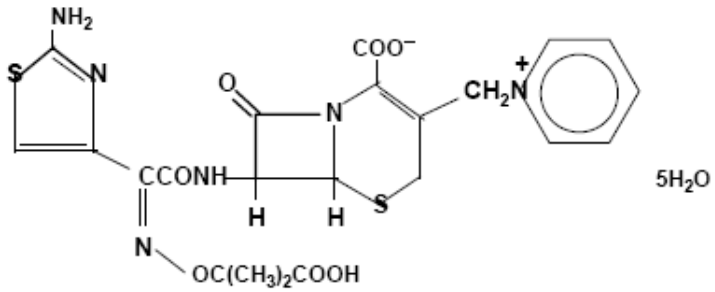
Renseignements pharmaceutiques

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 flacons 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 52 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 le flacon.

Voie intramusculaire

Solutions pour la reconstitution

Eau stérile pour injection ou, le cas échéante, 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 au flacon	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 au flacon	Volume utilisable approximatif	Concentration moyenne approximative
1,0 g 2,0 g	10 mL 10 mL	10,9 mL 11,7 mL	100 mg/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 flacons 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 un flacon 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. ».

Grand format pour le secteur hospitalier (6,0 g et 3,0 g)

CE FORMAT N'EST DISPONIBLE QUE DANS LES HÔPITAUX OÙ EXISTE DÉJÀ UN PROGRAMME RECONNU D'ADDITION AUX SOLUTÉS.

CEFTAZIDIME POUR INJECTION BP ne contient aucun agent de conservation. Le grand format d'hôpital sert à préparer de multiples solutions à administrer par voie i.v. seulement, en ne faisant qu'une seule ponction de prélèvement. Reconstituer en ajoutant 13 mL et 26 mL d'eau stérile pour injection pour les fioles de 3,0 g et de 6,0 g, respectivement.

Tableau de reconstitution

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

Agiter jusqu'à dissolution complète. La solution doit être utilisée pour préparer les multiples solutions dans les huit heures qui suivent sa reconstitution dans de l'eau stérile injectable, à la température ambiante (15 à 25 °C). Après ce laps de temps, toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée. Le volume désiré de solution reconstituée peut être ajouté à l'une ou l'autre solution i.v. suivante :

Solutions pour perfusion i.v.

Chlorure de sodium à 0,9 % injectable
Lactate de sodium M/6 injectable
Solution de Ringer USP injectable
Solution de Ringer-lactate USP injectable
Dextrose à 5 % injectable
Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,225 % injectable
Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % injectable
Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % injectable
Dextrose à 10 % injectable
Sucre inverti à 10 % dans de l'eau injectable
Normosol-M dans du dextrose à 5 % injectable
Eau stérile 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) :
Les flacons contenant l'équivalent de 1 g de ceftazidime sont offerts en boîtes de 10.

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

CONSERVATION

Flacon 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.

Flacon grand format pour pharmacies (3 g et 6g)

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 ºC). Après 8 heures, jeter toute portion non utilisée de la solution reconstituée. On devrait administrer les solutions à nouveau diluées dans les 12 heures, si elles sont conservées à température ambiante (15 à 25 °C), et dans les 48 heures, si elles sont réfrigérées (2 à 8 °C). Réservé à usage unique. Jeter toute portion non utilisée.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

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

Mécanisme de résistance

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

Spectre d'activité

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

Bactéries à Gram positif

Staphylococcus aureus (méthicillinosensibles)
Streptococcus pneumoniæ[a]
Streptococcus pyogenes

Bactéries à Gram négatif

Espèces d'*Enterobacter*[b]
Escherichia coli[b]
Hæmophilus influenzæ (y compris les souches ampicillinorésistantes)
Espèces de *Klebsiella*[b]
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis[b]
Pseudomonas æruginosa[b]
Espèces de *Serratia*[b]

[a]Certaines souches de *S. pneumoniæ* sont résistantes à la ceftazidime en raison de la modification des protéines de liaison à la pénicilline.

[b]La plupart des isolats producteurs de bêta-lactamases à spectre élargi, d'AmpC et de carbapénémases sont résistants à la ceftazidime.

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

Bactéries à Gram positif

Staphylococcus (méthicillinosensibles) à coagulase négative
Streptococcus agalactiæ

Bactéries à Gram négatif

Burkholderia cepacia

Hæmophilus parainfluenzæ

Neisseria gonorrhœæ

Pasteurella multocida

Espèces de *Providencia*

Espèces de *Salmonella*

Espèces de *Shigella*

Bactéries anaérobies

Espèces de *Peptostreptococcus*

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

Méthodes utilisées pour la réalisation d'un antibiogramme

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

Technique de dilution

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Les CMI permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. La détermination des CMI doit se fonder sur une méthode d'antibiogramme standardisée (faisant appel à un bouillon de culture et/ou à un milieu gélosé). La lecture des résultats obtenus au moyen de disques de diffusion est faite en fonction des critères d'interprétation figurant dans la publication M100-S24 du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), présentés dans le tableau 4.

Technique de diffusion

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

de ceftazidime. Le tableau 4 présente les critères d'interprétation des résultats obtenus avec les disques de diffusion.

TABLEAU 4 : Concentrations critiques définissant la sensibilité à la ceftazidime en fonction des CMI et du diamètre des zones d'inhibition

Micro-organisme	Critères d'interprétation du diamètre des zones d'inhibition* (mm) (disque imprégné de 30 µg d'antibiotique)			Critères d'interprétation des CMI* (µg/mL)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Enterobacteriaceæ	≥ 21	18 à 20	≤ 17	≤ 4	8	≥ 16
Hemophilus influenzæ	≥ 26	-	-	≤ 2	-	-
Pseudomonas æruginosa	≥ 18	15 à 17	≤ 14	≤ 8	16	≥ 32
Espèces de *Staphylococcus*	La sensibilité peut être déduite à partir des résultats obtenus pour la céfoxitine ou l'oxacilline.					
Streptococcus pneumoniæ	Les bactéries *S. pneumoniæ* pénicillinosensibles peuvent être réputées sensibles à la ceftazidime.					
Streptococcus pyogenes	Les bactéries *S. pyogenes* pénicillinosensibles peuvent être réputées sensibles à la ceftazidime.					

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

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

Contrôle de la qualité

La préparation standard de ceftazidime en poudre devrait procurer une CMI se situant dans la plage des valeurs figurant dans le tableau 5. Le contrôle de la qualité et son évaluation doivent se fonder sur les plages de valeurs figurant dans la publication M100-S24 du CLSI, reproduites dans le tableau 5.

TABLEAU 5 : Plages de valeurs pour le contrôle de la qualité des antibiogrammes servant à déterminer la sensibilité à la ceftazidime en fonction des CMI et du diamètre des zones d'inhibition

Souche de référence pour le contrôle de la qualité	Plage de valeurs pour le diamètre des zones d'inhibition* (mm) (disque imprégné de 30 µg d'antibiotique)	Plage de valeurs pour les CMI* (µg/mL)
Escherichia coli ATCC 25922	25 à 32	0,06 à 0,5
Pseudomonas æruginosa ATCC 27853	22 à 29	1 à 4
Staphylococcus aureus ATCC 29213	-	4 à 16
Staphylococcus aureus ATCC 25923	16 à 20	-
Hæmophilus influenzæ ATCC 49247	27 à 35	0,12 à 1

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

Pharmacologie

Pharmacologie animale

Les effets pharmacologiques secondaires de la ceftazidime ont été étudiés chez quatre espèces d'animaux : la souris, le rat, le chat et le chien. Les effets possibles de la ceftazidime sur les systèmes nerveux central et autonome, les appareils cardiovasculaire et respiratoire, le tractus gastro-intestinal et les contractions des muscles lisses ont été évalués. Les effets observés sont les suivants :

TABLEAU 6

Animal	Dose	Effet
Chat	1 g/kg, par voie i.v.	Augmentation ou diminution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque; augmentation transitoire de la fréquence respiratoire et de la ventilation-minute; inhibition légère de la contraction de la membrane nictitante
Souris Rat	4 g/kg, par voie s/c	Légère inhibition des mouvements propulsifs de l'appareil digestif

Pharmacologie humaine

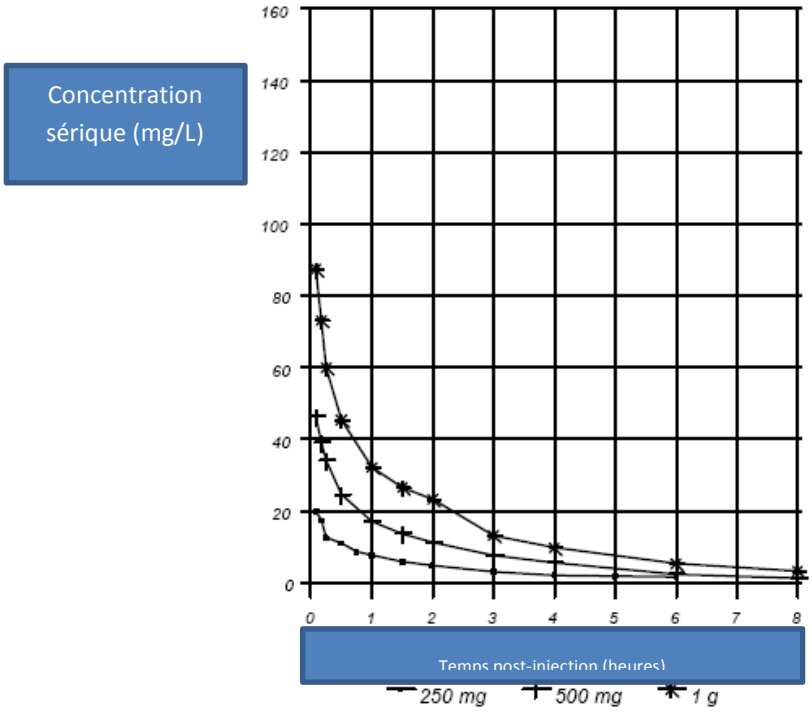
Administrée par voie orale, la ceftazidime est faiblement absorbée (p. ex. moins de 1 % d'une dose de 250 mg est récupéré en moyenne dans l'urine)

Administration intraveineuse

Injections en bolus

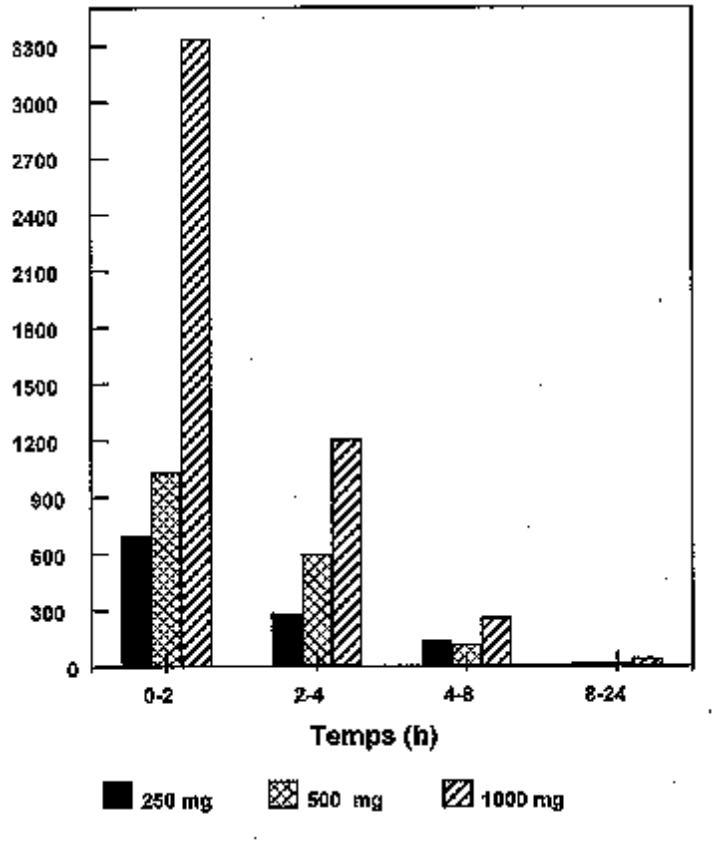
Des injections uniques de ceftazidime en bolus (sur une période d'une minute) ont été administrées à 22 volontaires sains de sexe masculin, selon trois concentrations : 250 mg (6 sujets, âge moyen de 34 ans), 500 mg (8 sujets, âge moyen de 33 ans) et 1 000 mg (8 sujets, âge moyen de 35 ans). La variation de la concentration sérique en fonction du temps suit une courbe biexponentielle (voir figure 1).

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



La récupération urinaire moyenne du médicament non métabolisé pendant 24 heures a varié de 77,4 % à 85,5 % (tableau 7), plus de 50 % étant excrétés au cours des deux à quatre premières heures. La figure 2 permet de suivre la variation des concentrations urinaires de ceftazidime en fonction des intervalles de collectes post-injection. Les paramètres pharmacocinétiques qui peuvent en être déduits (sur la base d'un modèle bicompartimental) sont présentés au tableau 7.

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



L'administration répétée de ceftazidime (2 g, 3 fois par jour, pendant 10 jours) n'a entraîné aucune accumulation du médicament. Les taux sériques minimaux n'ont pas augmenté après la deuxième prise, et la récupération urinaire pendant les huit premières heures a atteint en moyenne 81,2 % après la première prise et 76,3 % après la vingt-huitième prise. Les paramètres pharmacocinétiques sont demeurés inchangés (voir tableau 7).

TABLEAU 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ceftazidime après injection i.v. en bolus

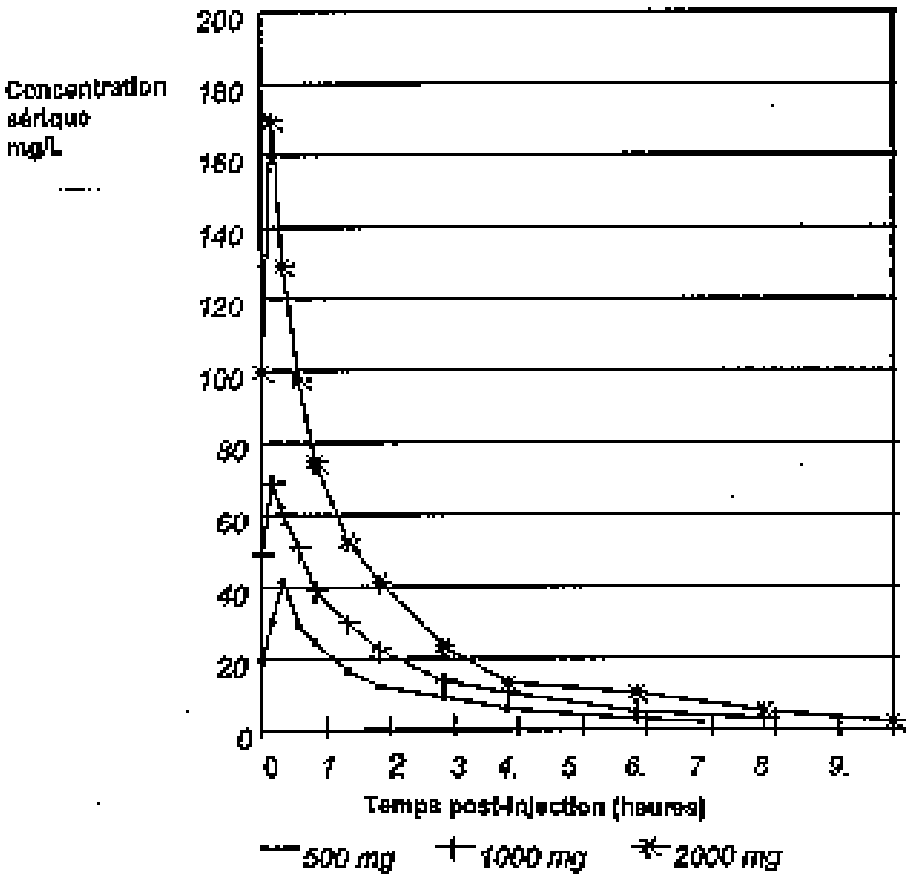
Dose et voie d'administration	Concen-tration. sérique de pointe (mg/L)	Volume de distribution apparent (L)	ASC Concentration sérique / temps (mg/L/h)	Demi-vie sérique (h)	Dose récupérée dans l'urine 24 h (%)	Clairance rénale (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
250 mg i.v. en bolus	28,7	18,9	30,2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

* Cueillette de 8 heures seulement

Perfusion intraveineuse

Des doses uniques de 500 mg (6 sujets, âge moyen de 35 ans), de 1 000 mg (7 sujets, âge moyen de 33 ans) ou de 2 000 mg (7 sujets, âge moyen de 30 ans) de ceftazidime ont été perfusées par voie i.v. durant 20 à 30 minutes à des volontaires sains de sexe masculin. La variation de la concentration sérique en fonction du temps (figure 3) suit une courbe biexponentielle.

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



La récupération urinaire moyenne du médicament non métabolisé pendant 24 heures a varié de 83,7 % à 87,1 % (tableau 8), plus de 50 % étant excrétés au cours des deux à quatre premières heures. La figure 4 permet de suivre la variation des concentrations urinaires de ceftazidime en fonction des intervalles de collectes post-injection. Les paramètres pharmacocinétiques qui peuvent en être déduits (sur la base d'un modèle bicompartimental) sont présentés au tableau 8.

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

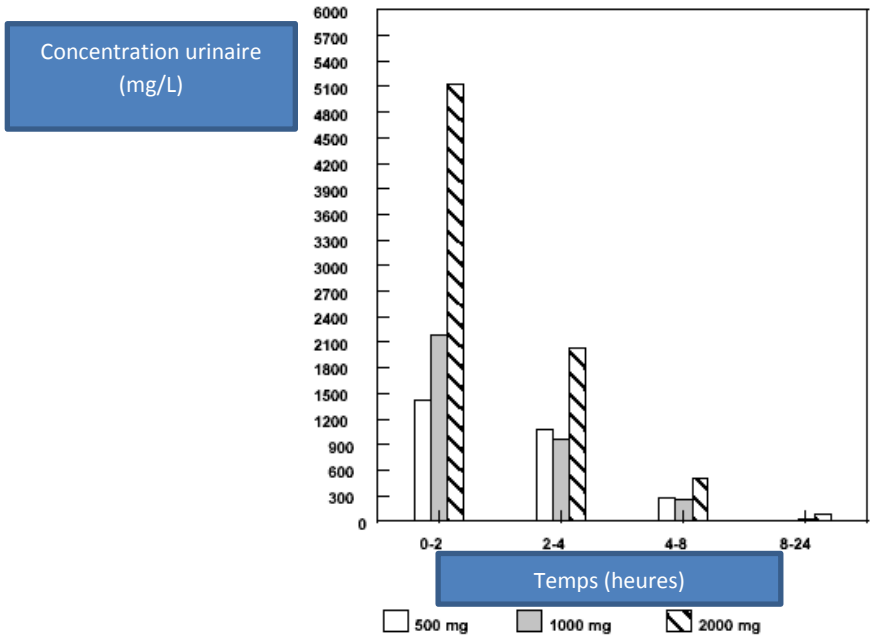


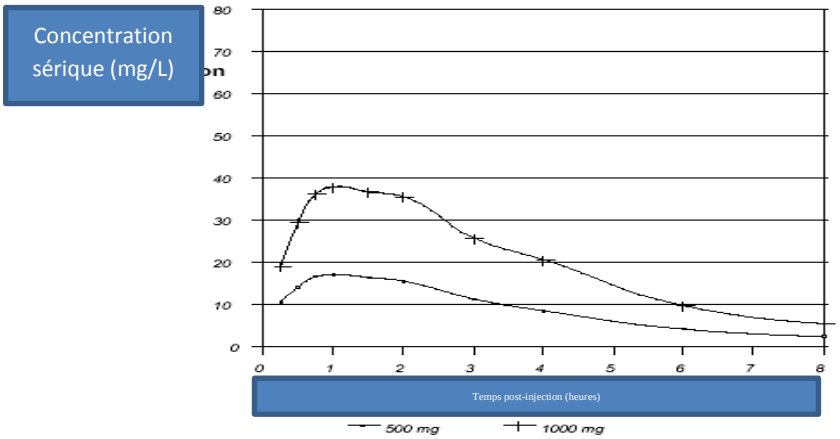
TABLEAU 8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ceftazidime après perfusion i.v.

Dose et voie d'admini-stration	Concen-tration. sérique de pointe (mg/L)	Volume de distribution apparent (L)	ASC Concentration sérique / temps (mg/L/h)	Demi-vie sérique (h)	Dose récupérée dans l'urine 24 h (%)	Clairance rénale (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
500 mg perfusion i.v.	41,5	16,3	82	1,9	86,8	89	102
1 g perfusion i.v.	72,1	19,9	143,2	1,9	83,7	98	117
2 g perfusion i.v.	170,0	19,9	266,0	1,9	87,1	110	126

Injection intramusculaire

La figure 5 illustre la variation de la concentration sérique en fonction du temps, après injection i.m. de 500 mg (8 sujets, âge moyen de 32 ans) ou de 1 000 mg (8 sujets, âge moyen de 34 ans) de ceftazidime.

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



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

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

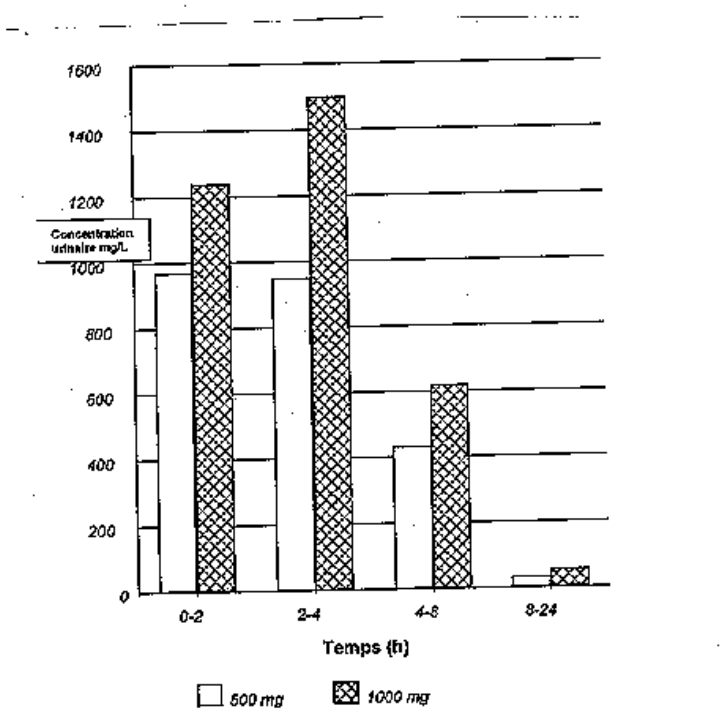


TABLEAU 9 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ceftazidime après administration i.m.

Dose et voie d'administration	Concentration. sérique de pointe (mg/L)	Volume de distribution apparent (L)	ASC Concentration sérique / temps (mg/L/h)	Demi-vie sérique (h)	Dose récupérée dans l'urine 24 h (%)	Clairance rénale (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
500 mg injection i.m.	17,4	21,2	79,0	2,2	84,6	90	106
1 g injection i.m.	38,8	16,7	174,7	2,0	78,9	76	97
1 g injection i.m. - 1re dose	38,5	16,7	174	2,0	-	-	97
1 g injection i.m. - 2e dose	44,0	17,1	186	2,2	-	-	97

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

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

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

Excrétion et métabolisme

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

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

La clairance rénale moyenne de la ceftazidime a été de 97,6 mL/min (variation de 76 à 110 mL/min). La clairance plasmatique, évaluée à 116,4 mL/min (variation de 97 à 139 mL/min), révèle une élimination presque complète de la ceftazidime par voie rénale. L'administration de probénécide avant la prise de

l’antibiotique n’a eu aucun effet sur la cinétique d’élimination de la ceftazidime. Ces résultats semblent indiquer que la ceftazidime est éliminée par filtration glomérulaire et non par sécrétion tubulaire.

Fixation aux protéines

In vitro

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

Concentrations dans les tissus et les liquides de l’organisme

Le tableau 10 présente les concentrations thérapeutiques de la ceftazidime dans les tissus et les liquides de l’organisme autres que le sérum.

TABLEAU 10 : Concentrations de ceftazidime dans les tissus et les liquides de l'organisme

TISSU OU LIQUIDE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	NOMBRE DE PATIENTS	MOMENT DU PRÉLÈVEMENT APRÈS LA PRISE	CONCENTRATION MOYENNE TISSU (µg/g) LIQUIDE (µg/mL)
Humeur aqueuse	2 g i.v.	21	1 à 3 h	11 ± 4
Bile	2 g i.v.	3	90 min	36.4
Sérosité	1 g i.v.	7	2 à 3 h	19,7 ± 2,3
Os	2 g i.v.	5	40 min	31,1 ± 1,7
Liquide cérébrospinal (méninges enflammées)	2 g i.v. toutes les 8 h 2 g i.v. toutes les 8 h	5 6	120 min 180 min	9,8 ± 11,4 9,4 ± 4,0
Endomètre	2 g i.v.	6	1 à 2 h	18,7 ± 4,7
Matière grasse	2 g i.v.	39	30 à 280 min	9,2
Myocarde	2 g i.v.	35	30 à 280 min	12,7
Lymphe	1 g i.v.	7	2 à 3 h	23,4 ± 1,2
Myomètre	2 g i.v.	9	1 à 2 h	18,9 ± 4,9
Liquide péritonéal	2 g i.v.	8	2 h	48,6
Liquide pleural	2 g i.v.	5	4 h	28 ± 2
Trompes de Fallope	2 g i.v.	6	1 à 2 h	18,8 ± 5,4
Muscle strié	2 g i.v.	35	30 à 280 min	9,4
Peau	2 g i.v.	22	30 à 180 min	6,6
Expectorations*	35 mg/kg i.v.	6	**	2,7
Tissu sous-cutané	2 g i.v.	2	1 à 2 h	6,9 ± 6,3
Liquide synovial	2 g i.v.	13	2 h	25,6 ± 1,8

* Patients souffrant de fibrose kystique

** Expectorations recueillies sur une période de 8 heures

La concentration de ceftazidime qui se trouve dans le lait maternel après administration i.v. de doses de 2 g, toutes les 8 heures, pendant 5 jours, a été déterminée par dosage biologique chez 11 femmes qui venaient d'accoucher. La concentration moyenne de ceftazidime a été de 3,8 ± 2,0 µg/mL (moyenne ±

écart-type) (avant la prise suivante), de 5,2 ± 3,0 µg/mL (1 heure après la prise) et de 4,5 ± 1,7 µg/mL (3 heures après la prise). L'excrétion de la ceftazidime dans le lait maternel est demeurée constante des jours 2 à 4 du traitement.

Facteurs influençant la pharmacocinétique

Sexe

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

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

Grossesse

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

Un taux de 1,0 à 5,5 µg/mL a été noté dans le liquide amniotique, de deux à six heures après l'injection. Chez la femme enceinte, la concentration sérique de ceftazidime a été approximativement deux fois plus faible que chez la femme non enceinte.

Âge

Nouveau-nés et nourrissons

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

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

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

Dans une autre étude, 53 nouveau-nés et nourrissons (âgés de 1 jour à 12 mois) ont reçu une seule injection i.v. en bolus de ceftazidime, à la dose moyenne de 31 mg/kg (25,0 à 35,7 mg/kg), en plus de leur traitement antimicrobien. Les concentrations sériques mesurées figurent au tableau 11. La demi-vie sérique moyenne chez les bébés âgés de deux mois ou moins a été plus longue (4,2 ± 1,6 heures). Chez ceux qui étaient âgés de plus de deux mois, elle a été de 2,0 ± 0,6 heures.

TABLEAU 11

	Concentrations sériques (µg/mL) à différentes heures après la dose (moyenne ± écart-type)				
Âge	**3**	**5**	**6**	**7**	**9**
< 2 mois (n=30)	54,1 ± 28,7	-	31,2 ± 17,9	-	18,6 ± 12,1
2 à 12 mois (n=23)	26,5 ± 10,7	12,3 ± 7,6	-	6,4 ± 6,0	3,3 ±4,2

Dans une autre étude, des enfants (âgés de 3,5 ans en moyenne) souffrant d'infections à bactéries Gram négatif ont reçu une seule perfusion i.v. soit de 15 mg/kg (8 enfants) soit de 50 mg/kg (5 enfants) de ceftazidime, administrée en 15 minutes. Les taux sériques ont été évalués par dosage biologique. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au tableau 12.

TABLEAU 12 : Paramètres pharmacocinétiques chez les enfants

Groupe de patients	**n**	**Âge moyen (mois)**	**Dose (mg/kg)**	**Concen-tration de pointe (mg/L)**	**$t1/2_\beta$ (h)**	**V_d (L/kg)**	**C1 (mL/min/kg)**
A	8	22,5	15	37,8	1,65	0,73	5,03
B	5	57,4	50	186,4	1,72	0,52	3,75

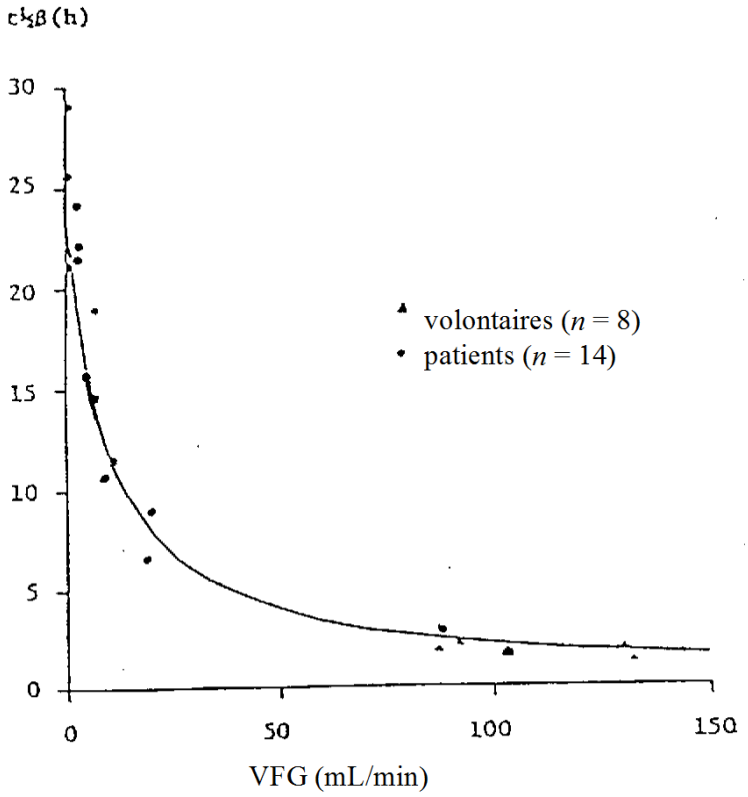
Personnes âgées

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

Atteinte rénale

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

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



Le tableau 13 permet de comparer les paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'administration intraveineuse de 1 g de ceftazidime en bolus chez 14 patients (âge moyen de 49 ans) présentant une atteinte rénale sévère et à huit volontaires sains (âge moyen de 35 ans).

TABLEAU 13 : Paramètres pharmacocinétiques moyens après administration i.v. de 1 g de ceftazidime

Groupe	C_0 (mg/L)	ASC_T (mg/h/L)	β (h^{-1})	$t_{1/2\beta}$ (h)	$V_{d\beta}$ (L)	RU (%)	VFG (mL/min)
Volontaires (8)	108	152	0,378	1,9	17,8	88	115
Patients (8)	70	1360	0,061	16,7	19,2	24	12
Patients sous dialyse (6)	82	292	0,176	4,6	22,2	0	--

Co = Concentration hypothétique à t = 0
ASCT = Aire sous la courbe décrivant la variation de la concentration sérique en fonction du temps, jusqu'à l'infini
β = Constante de vitesse d'élimination sérique
$t_{1/2\beta}$ = Demi-vie d'élimination sérique
$V_{d\beta}$ = Volume de distribution après la phase de distribution dans l'organisme
RU = Récupération urinaire en 24 heures

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

Dans une autre étude, six volontaires sains et quatre patients sous hémodialyse et atteints d'une insuffisance rénale terminale ont reçu une seule injection i.v. de 1 g de ceftazidime. Le volume de distribution apparent a été semblable chez les deux groupes. La demi-vie terminale chez les sujets sains a varié de 1,3 à 1,7 heure, alors que, chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, elle a été de 25,5 à 35,4 heures. La clairance en cours de dialyse a varié de 27 à 50 mL/min, alors que la clairance corporelle totale chez les sujets sains allait de 98 à 184 mL/min. Dans une autre étude, cinq volontaires sains et 19 patients urémiques ont reçu une seule injection en bolus de ceftazidime (15 mg/kg, i.v.) (voir tableau 14). Parmi ces derniers, quatre ont reçu une dose additionnelle durant l'hémodialyse.

TABLEAU 14 : Paramètres pharmacocinétiques de la ceftazidime chez des volontaires sains et des sujets présentant une atteinte rénale

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

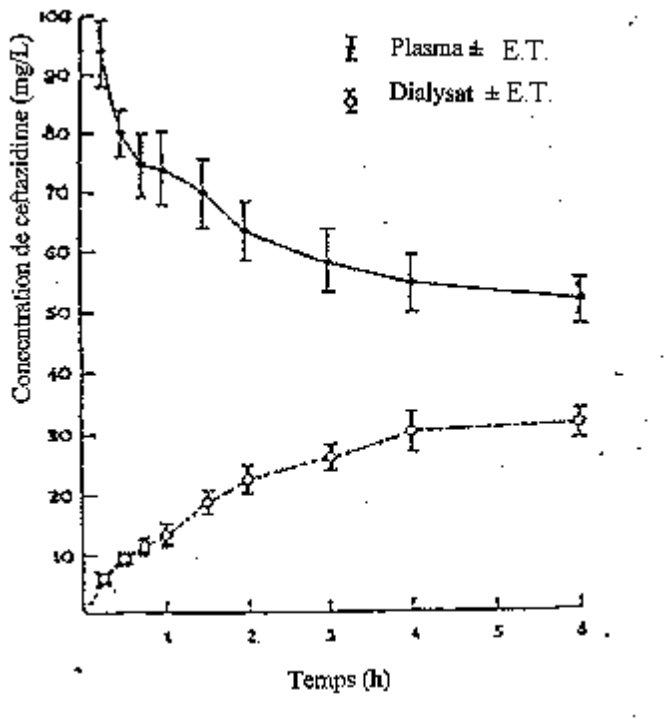
Cl_{cr} = clairance de la créatinine V_d = volume de distribution

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

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

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

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



Fibrose kystique

La pharmacocinétique de la ceftazidime administrée par perfusion i.v. (50 mg/kg en 20 minutes) a été étudiée chez 10 patients (4 femmes, 6 hommes; âgés de 20,8 ± 4,8 ans) souffrant de fibrose kystique et chez 10 volontaires sains (3 femmes, 7 hommes; âgés de 21,6 ± 1,9 ans). La demi-vie d'élimination sérique a été de 1,76 ± 0,21 heure chez les témoins et de 1,50 ± 0,19 heure chez les patients atteints de fibrose kystique. La clairance corporelle totale a été de 41,9 % plus élevée chez les patients atteints de fibrose kystique (142,4 ± 16,9 mL/min/1,73 m^2), comparativement à celle observée chez les témoins (100,5 ± 10,3 mL/min/1,73 m^2). Bien que la fraction de la dose récupérée dans les urines n'ait pas été différente dans les deux groupes, la clairance rénale, chez les sujets atteints de fibrose kystique, a été supérieure de 40,9% (130,1 ± 11,4 par rapport à 92,7 ± 11,6 mL/min/1,73 m^2 respectivement). La raison de la modification de la clairance rénale de la ceftazidime chez les sujets atteints de fibrose kystique demeure inconnue.

Toxicologie

Toxicité aiguë

TABLEAU 15

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

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

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

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

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

Toxicité subaiguë et chronique

TABLEAUE 16

ANIMAL	ÂGES*	VOIE	DOSES (g/kg/jour)	NOMBRE ANIMAUX / DOSE**	DURÉE	
					TRAITEMENT	RÉCUPÉRATION
rat	8 à 13 sem.	i.v.	0,0; 0,1; 0,3; 0,9; 2,7; 8,1	12	30 jours	14 jours
rat	8 à 13 sem.	s.c.	0,0; 0,1; 0,3; 0,9; 2,7; 8,1	12	30 jours	14 jours
rat	non disponible	i.m.	0,0; 0,1; 0,3; 0,9	20	12 semaines	--
rat	6 à 7 sem.	s.c.	0,0; 0,1; 0,3; 0,9; 2,7	20	28 semaines	59 jours
rat	5 à 6 sem.	s.c.	0,0; 0,1; 0,5; 2,5	20	27 semaines	21 jours
chien	5 à 18 mois	i.m.	0,00; 0,06; 0,18; 0,54	2 ou 4	30 à 32 jours	22 à 23 jours
chien	5 à 18 mois	i.v.	0,00; 0,06; 0,18; 0,54	4 ou 8	30 à 32 jours	22 à 23 jours
chien	5 à 18 mois	s.c.	0,00; 0,06; 0,18; 0,54	2 ou 4	30 à 32 jours	22 à 23 jours
chien	3 sem.	i.v.	0,0; 0,1; 0,3; 1,0	14	35 jours	35 jours
chien	8 à 10 mois	i.m.	0,000; 0,125; 0,250; 0,500	6	13 semaines	--
chien	16 à 27 sem.	i.v.	0,000; 0,085; 0,255; 0,595; 0,85	8	28 semaines	3 semaines

* Âge au début du traitement

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

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

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

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

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

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

Rat : étude d'une durée de 12 semaines; injection intramusculaire
Tous les animaux ont survécu au traitement, et aucune anomalie physique ou comportementale n'a été observée. Aucun problème n'a été noté aux points d'injection.

Les changements suivants dans les paramètres de laboratoire, qui étaient statistiquement significatifs, mais qui, néanmoins, demeuraient dans les limites de la normale, se sont produits dans le groupe qui a reçu 0,9 g/kg/jour : augmentation chez les femelles du nombre d'hématies, diminution chez les mâles; diminution de l'activité des phosphatases alcalines et de l'ALT; diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine; augmentation des taux de créatinine sérique, de bilirubine, de potassium, d'azote uréique du sang et de l'activité de l'AST; et changements non reproductibles dans le nombre de lymphocytes et de neutrophiles.

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

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

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

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

Rat : étude d'une durée de 27 semaines; injection sous-cutanée
En raison d'un trouble dans le système de régulation de la température, les rats ont été exposés à des températures atteignant 29 °C, températures supérieures aux conditions normales (de 18 à 22 °C).

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

Les changements des constantes biologiques ont été les suivants chez les animaux des deux sexes : diminution de l'activité enzymatique dans le plasma et hypercholestérolémie avec la dose de 0,1 g/kg/jour

ou plus; augmentation des protéines urinaires avec la dose de 0,5 g/kg/jour ou plus; augmentation de l'azote uréique du sang, hyperkaliémie, hypoglycémie, anémie hypochrome et macrocytaire, leucocytose, thrombocytose et diurèse accrue avec la dose de 2,5 g/kg/jour.

Chien : étude d'une durée de 30 à 32 jours; injections intraveineuse et sous-cutanée ou intramusculaire
Tous les beagles ont survécu au traitement; leur état général était bon, à l'exception d'une peau érythémateuse chez six chiens, y compris un dans le groupe témoin. Les injections i.m. et s.c. ont causé une irritation et une douleur passagères liées à la dose, dont l'intensité allait de bénigne à sévère. Les injections i.v. n'ont causé aucun effet local apparent, mais elles ont été associées à des vomissements dont la fréquence était liée à la dose.

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

Chiot : étude de 35 jours; injections intraveineuse
Tous les beagles ont survécu au traitement, et leur état de santé était bon. Les anomalies observées ont été : salivation, vomissements, selles molles chez les animaux qui avaient reçu 0,3 ou 1,0 g/kg/jour. Les symptômes ont diminué au cours de la période de récupération.

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

Chien : étude d'une durée de 13 semaines; injections intramusculaire
Tous les beagles ont survécu au traitement; leur état de santé était bon. Aucun problème n'a été observé au point d'injection. Aucun problème physique ou comportemental n'a été noté.

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

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

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

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

Études de néphrotoxicité

TABLEAU 17

ANIMAL	SEXE	VOIE	DOSE DE CEFTAZIDIME (g/kg/jour)	NOMBRE ANIM. /DOSE	MÉDICAMENT CONCOMITANT ET DOSE	MÉDICAMENT DE COMPARAISON ET DOSE	DURÉE	
							TRAITEMENT	OBSERVATION
souris	F	s.c.	0,4,6,8,10	10	--	céphaloridine 1,1 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,10	10	furosémide 50 mg/kg	céphaloridine 1,1 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,10	10	probénécide 100 g/kg	céphaloridine 1,1 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c	0,10	10	--	céphaloridine 1,1 g/kg	1 dose	1 à 7 jours
rat	M	s.c.	0,4	5	--	céphaloridine 2 g/kg	1 dose	1 à 7 jours
	M	s.c.	0,2,4,6,8,10	6	--	céphaloridine 2 g/kg	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	6	--	céfuroxime 4 g/kg	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	6	gentamicine 35 mg/kg	--	1 dose	48 h
	M	s.c	0,4	6	furosémide 100 mg/kg	céphaloridine 2 g/kg	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	6	probénécide 100 mg/kg	céphaloridine 2 g/kg	1 dose	48 h
	M	s.c.	0,4	10	--	--	10 jours	10 jours
	M	s.c.	0,4	6	gentamicine 35 mg/kg	--	10 jours	24 h
	M	s.c.	0,4	6	amikacine 250 mg/kg/jour	--	10 jours	24 h
	M	s.c	0,4	6	tobramycine 60 mg/kg/jour	--	10 jours	24 h
lapin	M	i.m.	0,0; 0,5	6	--	céphaloridiine 0,14 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,0; 0,4; 0,8	4	--	céphaloridine 0,2 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,0; 0,4; 0,8	4	--	céfazoline 0,4 g/kg	1 dose	48 h
	F	s.c.	0,0; 0,4; 0,8	4	--	céfazoline 0,8 g/kg	1 dose	48 h

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

céfaloridine mais non celle de la ceftazidime. Un traitement préalable au probénécide (100 mg/kg) a permis de prévenir la néphrotoxicité de la céfaloridine, mais pas celle de la ceftazidime.

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

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

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

Un traitement associant un aminoside à la ceftazidime (4 g/kg/jour) a causé une nécrose des tubules du cortex profond semblable à celle causée par la ceftazidime seule, mais une nécrose des tubules du cortex superficiel moindre que celle causée par l'aminoside seul.

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

Études du pouvoir mutagène

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

Épreuves in vitro

Le pouvoir mutagène de la ceftazidime a été évalué par le test de Ames modifié, le test de fluctuation modifié (Harefield) et le test de conversion génique de la levure (Davis). Les résultats du test de Ames

(six concentrations d'antibiotiques, avec ou sans microsomes) se sont révélés nettement positifs avec la souche TA 1537 de *Salmonella typhimurium*, à une concentration de 0,9 μg de ceftazidime/boîte de Petri; mais ce résultat a été considéré comme le fruit du hasard. Le test de Ames modifié (incubation avec des microsomes hépatiques) a été négatif.

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

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

Test de formation des micronoyaux in vivo

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

Étude cytogénétique in vivo

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

Études de tolérance

Une solution aqueuse de ceftazidime à 25 % (p/v) a été utilisée pour vérifier le pouvoir irritant du produit administré par voie i.m., chez le lapin adulte (1,0 mL) et le lapereau (0,2 mL). Les lésions (hémorragies, inflammation et nécrose) ont régressé et ont presque complètement disparu 14 jours après l'injection. L'injection intra-artérielle de 0,5 mL de ceftazidime à 25 % (p/v) dans l'oreille du lapin a causé des lésions locales minimes, semblables histologiquement et morphologiquement à celles que cause une injection intra-artérielle de 0,5 mL d'une solution saline normale.

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

Études immunologiques

Des injections i.m. de ceftazidime (25 mg/kg) en solution aqueuse ont été administrées à 10 lapins (5 mâles et 5 femelles), une fois par semaine, pendant six semaines. Sept jours après l'administration de la dernière dose, aucun anticorps sérique dirigé contre la ceftazidime n'a été détecté ni par dosage immuno-enzymatique (ELISA) ni par test d'anaphylaxie cutanée passive. Quatre injections de ceftazidime (25 mg/kg) sous forme d'émulsion aqueuse d'adjuvant de Freund ont été administrées à six lapins (trois mâles et trois femelles), à raison d'une injection de départ suivie de trois injections de rappel aux jours 21, 56 et 95. Au jour 102, la recherche d'anti-ceftazidimes sériques par dosage immuno-enzymatique a été négative, mais chez l'un des six animaux (une femelle) le test d'anaphylaxie cutanée passive a été positif. Cet anticorps se fixait à la peau et était thermolabile.

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

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

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

Études de reproduction et du pouvoir tératogène

Tératologie

Souris

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

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

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

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

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

Lapins

Des lapines néerlandaises ont reçu, chaque jour, du jour 6 au jour 18 de la gestation (période d'organogenèse), des injections i.m. de 0 mg/kg (18 lapines), 25 mg/kg (27), 50 mg/kg (18), 100 mg/kg

(18) ou 200 mg/kg (9) de ceftazidime. Le jour 29, les lapines ont été sacrifiées, et le contenu de leur utérus examiné.

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

La fréquence des décès n'était pas liée à la dose (la plus forte fréquence a été signalée dans le groupe qui avait reçu 25 mg/kg/jour).

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

Les résultats de l'examen du contenu utérin sont présentés dans le tableau 18.

TABLEAU 18

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

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

Étude périnatale et postnatale

Des groupes de 20 rates AHA (âgées d'environ 10 semaines; poids corporel de 200 g) ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 0; 0,1; 0,5 ou 2,5 g/kg de ceftazidime, à compter du jour 17 de la gestation jusqu'au jour de la parturition et ensuite du jour 1 au jour 21 inclusivement après la mise bas.

Aucun effet indésirable important n'a été observé durant la gestation, sauf, chez les animaux du groupe ayant reçu la forte dose (2,5 g/kg), une élimination de quantités importantes de selles molles et humides. Durant les deuxième et troisième semaines de la période de lactation, les mères traitées par la ceftazidime ont pris plus de poids que les mères du groupe témoin, phénomène lié à la dose.

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

Fertilité et reproduction

Des groupes de 20 souris mâles et de 40 souris femelles ont reçu des injections sous-cutanées soit de solution saline, soit de ceftazidime (1,5; 3,25 ou 6,5 g/kg), chaque jour, durant la période de gamétogenèse et de l'accouplement, et, en plus dans le cas des femelles, durant toute la gestation. Les mâles ont été traités pendant 60 jours avant l'accouplement et les femelles pendant 14 jours. La moitié des souris gestantes ont été sacrifiées au jour 18 de leur gestation; les autres ont mis bas et ont élevé leurs petits durant 21 jours. Deux souriceaux de chaque portée ont été gardés en vie afin de déterminer les effets du médicament sur la fertilité de la génération F1.

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

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

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

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

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

Références ou bibliographie choisie

1. Ackerman BH, Ross J, Tofte W, Rotschafer JC. Effect of decreased renal function on the pharmacokinetics of ceftazidime. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1984; 25(6):785-786.

2. Acred P, Ryan DM, Sowa MA, Watts CM. The in vitro antibacterial activity of ceftazidime (GR 20263) - a comparison with other new beta-lactam antibiotics and gentamicin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl B):247-255.

3. Adam D, Reichart B, Williams KJ. Penetration of ceftazidime into human tissue in patients undergoing cardiac surgery. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):269-273.

4. Assael BM, Boccazzi A, Caccamo ML, Giunta A, Marini A, Padoan R et al. Clinical Pharmacology of Ceftazidime in Paediatrics. J Antimicrob Chemother 1983; 12(SUPPL A):341-346.

5. Bauernfeind A. An evaluation of the activity of cephalosporins against Pseudomonas aeruginosa. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl.B):111-117.

6. Bint AJ, Yeoman P, Kilburn P, Anderson R, Stansfield E. The in vitro activity of ceftazidime compared with that of other cephalosporins. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl.B):47-51.

7. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT. The susceptibility of nosocomial pathogens to ceftazidime. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl B):15-21.

8. Chow AW, Bartlett KH. Comparative in vitro activity of ceftazidime (GR 20263) and other beta-lactamase stable cephalosporins against anaerobic bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl. B):91-95.

9. Chow AW, Bartlett KH. Comparative in vitro activity of ceftazidime (GR 20263) and other beta-lactamase stable cephalosporins against Pseudomonas. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl B):345-348.

10. Clumeck N, Gordts B, Dab I, Jaspar N, Van Laethem Y, Butzler JP. Ceftazidime as a single agent in the treatment of severe Pseudomonas aeruginosa infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl A):207-211.

11. Clumeck N, Van Laethem Y, Gordts B, Jaspar N, Butzler JP. Use of ceftazidime in the therapy of serious infections, including those due to multiresistant organisms. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1983; 24(2):176-180.

12. Cox CE. A comparison of ceftazidime and tobramycin in the treatment of complicated urinary tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):47-52.

13. 13. Daschner FD, Petersen EE, Just HM, Hillemanns HG. Penetration of Ceftazidime Into Serum, Myometrium, Endometrium, Salpinges and Subcutaneous Tissue. J Antimicrob Chemother 1983; 12(SUPPL. A):247-249.

14. Davies BI, Maesen FPV, van Noord JA. Treatment of chronic and recurrent respiratory infections with intramuscular ceftazidime. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):1-8.

15. Dutoy JP, Wauters G. The treatment of bone infection with ceftazidime. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):229-233.

16. Gooch WM, Swenson E. Use of ceftazidime in the management of bacterial cellulitis in infants and children. Current Therapeutic Research 1985; 37(1):3-8.

17. Harding SM, Harper PB. The pharmacokinetic behaviour of ceftazidime in man and the relationship between serum levels and the in vitro susceptibility of clinical isolates. Infection 1983; 11(Suppl.1):S49-S53.

18. Harper PB. The in vitro properties of ceftazidime. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl.B):5-13.

19. Hayes MV, Orr DC. Mode of action of ceftazidime: affinity for the penicillin binding proteins of Escherichia coli K12, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12: 119-126.:119-126.

20. Heintz, 2009. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*, 2009; 29 (5):562-577.

21. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C, Gerlach EH, Fuchs PC, Gavan TL et al. Ceftazidime, a Pseudomonas active cephalosporin; in vitro antimicrobial activity evaluation including recommendations for disc diffusion susceptibility tests. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl.B):187-211.

22. Kemmerich B, Warns H, Lode H, Borner K, Koeppe P, Knothe H. Multiple-dose pharmacokinetics of ceftazidime and its influence on fecal flora. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1983; 24(3):333-338.

23. Leeder JS, Spino M, Isles AF, Tesoro AM, Gold R, MacLeod SM. Ceftazidime disposition in acute and stable cystic fibrosis. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1984; 36(3):355-362.

24. Low DC, Bissenden JG, Wise R. Ceftazidime in neonatal infections. Archives of Disease in Childhood 1985; 60: 360-364.:360-364.

25. Lundbergh P, Jarstrand C, Morfeldt-Manson L, Weiland O. Ceftazidime in septicaemia. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):199-205.

26. Mandell LA, Nicolle LE, Ronald AR, Duperval R, Robson HG, Feld R et al. A multicentre prospective randomized trial comparing ceftazidime with cefazolin/tobramycin in the treatment of hospitalized patients with nonpneumococcal pneumonia. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):9-20.

27. Matzke G *et al.* Determinants of ceftazidime clearance by continuous venovenous hemoflitration and continuous venvenous hemodialysis. *Antimicrob Agents and Chemo*, 2000; 44:1639-1644.

28. Modai J, Vittecoq D, Decazes JM, Wolff M, Meulemans A. Penetration of ceftazidime into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1983; 24(1):126-128.

29. Mulhall A, de Louvois J. The pharmacokinetics and safety of ceftazidime in the neonate. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1985; 15(1):97-103.

30. Naber KG, Kees F, Grobecker H. Ceftazidime: pharmacokinetics in young volunteers versus elderly patients and therapeutic efficacy with complicated urinary tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):41-45.

31. Neu HC, Labthavikul P. Antibacterial activity and beta lactamase stability of ceftazidime, an aminothiazolyl cephalosporin potentially active against Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1982; 21(1):11-18.

32. Norrby SR, Burman LA, Linderholm H, Trollfors B. Ceftazidime: pharmacokinetics in patients and effects on the renal function. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1982; 10(3):199-206.

33. Piot P, Van Dyck E, Colaert J. In vitro activity of ceftazidime (GR 20263) and other beta lactam antibiotics against Haemophilus influenzae. Infection 1983; 11(Suppl.1):S32-S34.

34. Pollock I, Mulhall A, de Louvois J. Ceftazidime in the treatment of neonatal infection. Journal of Hospital Infection 1985; 6:158-165.

35. Reed MD, O'Brien CA, Aronoff SC, Klinger JD, Blumer JL. Ceftazidime as initial therapy for suspected bacterial infections in hospitalized pediatric patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1984; 26(3):318-321.

36. Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1985; 29:105-161.

37. Shah PM. Bactericidal activity of ceftazidime against Pseudomonas aeruginosa under conditions simulating serum pharmacokinetics. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl.B):135-140.

38. Simpson IN, Plested SJ, Harper PB. Investigation of the beta-lactamase stability of ceftazidime and eight other new cephalosporin antibiotics. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1982; 9: 357-368:357-368.

39. Sommers DK, Walters L, Van Wyk M, Harding SM, Paton AM, Ayrton J. Pharmacokinetics of ceftazidime in male and female volunteers. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1983; 23(6):892-896.

40. Thabaut A, Durosoir JL, Saliou P. Comparison of the in vitro activities of ceftazidime and new cephalosporins against 107 strains of Pseudomonas aeruginosa and 249 strains of cefazolin-resistant Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl.B):123-125.

41. Tourkantonis A, Nicolaidis P. Pharmacokinetics of ceftazidime in patients undergoing peritoneal dialysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):263-267.

42. Turner A, Pedler SJ, Carswell F, Spencer GR, Speller DCE. Serum and sputum concentrations of ceftazidime in patients with cystic fibrosis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1984; 14(5):521-527.

43. Walstad RA, Thurmann-Nielson E, Dale LG, Brunn JN. Blister and lymphatic fluid studies of ceftazidime, a new cephalosporin with antipseudomonal activity. British Journal of Clinical Pharmacology 1982; 14(4):626P.

44. Walstad RA, Hellum KB, Blika S, Dale LG, Fredriksen T, Myhre KI et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftazidime: studies on lymph, aqueous humour, skin blister, cerebrospinal and pleural fluid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1983; 12(Suppl.A):275-282.

45. Welage LS, Schultz RW, Schentag JJ. Pharmacokinetics of ceftazidime in patients with renal insufficiency. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1984; 25(2):201-204.

46. Wittman DH, Schassan HH. Penetration of eight beta-lactam antibiotics into the peritoneal fluid. Archives of Surgery 1983; 118:205-213.

47. Wittmann DH, Schassan HH, Kohler F, Seibert W. Pharmacokinetic studies of ceftazidime in serum, bone, bile, tissue fluid and peritoneal fluid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl.B):293-297.

48. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fourth Informational Supplement. 2014. CLSI document M100-S24, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA

49. Fortaz®, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. Le 14 septembre 2017. Numéro de contrôle : 206545.