

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ceftazidim Viatris 500 mg poudre pour solution injectable
Ceftazidim Viatris 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion
Ceftazidim Viatris 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pentahydrate de ceftazidime en une quantité équivalant à 500 mg de ceftazidime.
Pentahydrate de ceftazidime en une quantité équivalant à 1 g de ceftazidime.
Pentahydrate de ceftazidime en une quantité équivalant à 2 g de ceftazidime.

Pour un flacon

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Ceftazidim Viatris 500 mg contient 25,3 mg (1,1 mmol) de sodium par flacon
Ceftazidim Viatris 1 g contient 50,6 mg (2,2 mmol) de sodium par flacon
Ceftazidim Viatris 2 g contient 101,2 mg (4,4 mmol) de sodium par flacon

3. FORME PHARMACEUTIQUE

500 mg : Poudre pour solution injectable.
1 g & 2 g : Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre cristalline blanche ou presque blanche, en flacon.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La ceftazidime est indiquée pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson, y compris chez le nouveau-né (dès la naissance).

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tableau 1 : Adultes et enfants \geq 40 kg

<i>Administration discontinue</i>	
Infection	Dose à administrer
Infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose	100 à 150 mg/kg/jour toutes les 8 h, avec un maximum de 9 g par jour ¹
Neutropénie fébrile	2 g toutes les 8 h
Pneumonie nosocomiale	
Méningite bactérienne	
Bactériémie*	
Infections osseuses et articulaires	1-2 g toutes les 8 h
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infections intra-abdominales compliquées	
Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	
Infections urinaires compliquées	1-2 g toutes les 8 h ou 12 h
Prophylaxie péri-opératoire en cas de résection transurétrale de la prostate (TURP)	1 g lors de l'induction de l'anesthésie seconde dose au retrait du cathéter
Otite moyenne suppurée chronique	1 g à 2 g toutes les 8 h
Otite externe maligne	

<i>Perfusion continue</i>	
Infection	Dose à administrer
Neutropénie fébrile	Dose de charge de 2 g suivie d'une perfusion continue de 4 à 6 toutes les 24 h ¹
Pneumonie nosocomiale	
Infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose	
Méningite bactérienne	
Bactériémie*	
Infections osseuses et articulaires	
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infections intra-abdominales compliquées	
Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	

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

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

Tableau 2 : Enfants < 40 kg

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

<i>Perfusion continue</i>		
	Neutropénie fébrile	Dose de charge de 60-100 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 100-200 mg/kg/jour, avec un maximum de 6g/j
	Pneumonie nosocomiale	
	Infections broncho-pulmonaires liées à la mucoviscidose	
	Méningite bactérienne	
	Bactériémie*	
	Infections osseuses et articulaires	
	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
	Infections intra-abdominales compliquées	
	Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	
Nouveau-nés et nourrissons ≤ 2 mois	Infection	Dose usuelle
<i>Administration discontinue</i>		
	Majorité des infections	25-60 mg/kg/jour répartis en 2 doses ¹
¹ Chez les nouveau-nés et nourrissons ≤ 2 mois, la demi-vie sérique de la ceftazidime peut être 3 à 4 fois plus longue que celle de l'adulte.		

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

Population pédiatrique

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

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatininémie approx. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Dose unitaire de ceftriaxone recommandée (g)	Fréquence d'administration (heures)
50- 31	150 – 200 (1,7 – 2,3)	1	12
30 - 16	200 - 350 (2,3 – 4,0)	1	24
15 - 6	350 - 500 (4,0 – 5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

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

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

Enfants < 40 kg

Clairance de la créatinine (ml/min)**	Créatininémie approx.* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Dose individuelle recommandée (en mg/kg de poids corporel)	Fréquence d'administration (heures)
50- 31	150 – 200	25	12

	(1,7 – 2,3)		
30 - 16	200 - 350 (2,3 – 4,0)	25	24
15 - 6	350 - 500 (4,0 – 5,6)	12,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	12,5	48
<p>* Les valeurs de créatininémie sont des valeurs indicatives susceptibles de ne pas indiquer exactement le même degré de réduction pour tous les patients insuffisants rénaux. ** Estimée sur la base de la surface corporelle, ou mesurée.</p>			

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

Table 4 : Doses d'entretien de Ceftazidim Viatris recommandées en cas d'insuffisance rénale – perfusion continue

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatininémie approx. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Fréquence d'administration (heures)
50- 31	150 – 200 (1,7 – 2,3)	Dose de charge de 2 g suivie par 1 à 3 g /24heures
30 - 16	200 - 350 (2,3 – 4,0)	Dose de charge de 2 g suivie par 1g /24heures
≤ 15	>350 (> 4,0)	Non évaluée

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

Enfants < 40 kg

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

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

Hémodialyse

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

Après chaque séance d'hémodialyse, la dose d'entretien de ceftazidime recommandée dans le tableau ci-dessous doit être renouvelée.

Dialyse péritonéale

On peut utiliser la ceftazidime en dialyse péritonéale et en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

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

Chez les patients insuffisants rénaux sous hémodialyse artério-veineuse continue ou sous hémofiltration avec membranes à haute perméabilité en unité de soins intensifs: 1 g/jour soit

en dose unique, soit en doses fractionnées. Chez les patients sous hémofiltration avec membranes à basse perméabilité, suivre la dose recommandée en cas d'insuffisance rénale.

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

Tableau 5 : Doses recommandées pour hémofiltration veino-veineuse continue

Fonction rénale résiduelle (clairance de la créatinine en ml/min)	Dose d'entretien (mg) pour un débit d'ultrafiltration (ml/min) de ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Dose d'entretien à administrer toutes les 12 h.

Tableau 6 : Doses recommandées pour hémodialyse veino-veineuse continue

Fonction rénale résiduelle (clairance de la créatinine en ml/min)	Dose d'entretien (mg) pour un débit du dialysat de ¹ :					
	1,0 litre/h			2,0 litres/h		
	Débit d'ultrafiltration (litres/h)			Débit d'ultrafiltration (litres/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Dose d'entretien à administrer toutes les 12 h.

Mode d'administration

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

La voie d'administration standard recommandée est la voie intra-veineuse (injection discontinue ou perfusion intra-veineuse continue). L'administration intra-musculaire doit uniquement être envisagée lorsque la voie intra-veineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la ceftazidime, à toute autre céphalosporine ou à l'un des excipients.

Antécédents d'hypersensibilité grave (par exemple, réaction anaphylactique) à tout autre type de produit antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

La ceftazidime a un spectre d'activité antibactérien limité. Il n'est pas approprié de l'utiliser seule, elle n'est pas appropriée pour le traitement de certains types d'infections à moins que l'agent pathogène soit déjà documenté et connu pour y être sensible ou s'il y a une forte suspicion que l'agent pathogène le plus probable puisse être traité par ceftazidime. Ceci s'applique particulièrement pour le traitement des patients ayant une bactériémie et pour le traitement de méningites bactériennes, d'infections de la peau et des tissus mous et d'infections osseuses et articulaires. De plus, la ceftazidime est sensible à l'hydrolyse par plusieurs bêta lactamases à spectre élargi (BLSEs). De ce fait, l'information sur la prévalence d'organismes produisant des BLSEs doit être prise en considération lors du choix d'un traitement par ceftazidime.

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

Tout traitement concomitant avec des céphalosporines et des médicaments néphrotoxiques à haute dose, par exemple les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple, le

furosémide) peut dégrader la fonction rénale.

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

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

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

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

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

Ceftazidim Viatris contient du sodium :

Il faut prendre en considération le contenu en sodium de 50,6 mg par dose de 1,0 g. Ces données doivent être prises en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

Ceftazidim Viatris 500 mg contient 25,3 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Ceftazidim Viatris 1 g contient 50,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Ceftazidim Viatris 2 g contient 101,2 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

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

L'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques à haute dose peut altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

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

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont : éosinophilie, thrombocytose, phlébite ou thrombophlébite avec l'administration intra-veineuse, diarrhée, augmentation transitoire des enzymes hépatiques, éruption maculo-papuleuse ou urticarienne, douleur et/ou inflammation après l'injection intra-musculaire, et test de Coombs positif.

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

Très fréquents : $\geq 1/10$
 Fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$
 Peu fréquents : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$
 Rares : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$
 Très rares : $< 1/10\ 000$
 Fréquence indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Classe de systèmes d'organes	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Très rare</u>	<u>Fréquence indéterminée</u>
Infections et infestations			Candidose (y compris vaginite et muguet buccal)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hyperéosinophilie Thrombocytose	Neutropénie, Leucopénie Thrombopénie	.	Agranulocytose, Anémie hémolytique Lymphocytose
Affections du système				Anaphylaxie (y compris

Classe de systèmes d'organes	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Très rare</u>	<u>Fréquence indéterminée</u>
immunitaire				bronchospasme et/ou hypotension) (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux		Céphalées, Vertiges		Séquelles neurologiques ¹ Paresthésies
Affections vasculaires	Phlébite ou thrombophlébite liée à l'administration IV			
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Diarrhées et colites ² liées à un produit antibactérien (voir rubrique 4.4) Douleurs abdominales Nausées Vomissements,		Dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Augmentations transitoires d'une ou plusieurs enzymes hépatiques ³			Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption maculo-papuleuse ou urticarienne	Prurit		Syndrome de Lyell (nécrose toxique épidermique) Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Angioedème Syndrome DRESS (réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ⁵ , pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentations transitoires de l'urée plasmatique, azote uréique sanguin, et/ou de la créatininémie	Néphrite interstitielle Insuffisance rénale aiguë	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur, inflammation après injection IM	Fièvre		
Investigations	Test de Coombs positif ⁴			

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

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

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

⁴ Une positivité du test de Coombs s'observe chez environ 5% des patients et peut interférer avec les tests de compatibilités sanguines.

⁵ De rares cas de syndrome DRESS ont été signalés en association avec la ceftazidime.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactérien pour usage systémique. Céphalosporines de troisième génération, code ATC : J01DD02

Mécanisme d'action

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

Relation Pharmacocinétique (PK) / Pharmacodynamie (PD)

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

Mécanisme de résistance

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

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

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour la ceftazidime et sont énumérés ci-dessous :

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Sensibilité microbiologique

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram positif : <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>

<p>Aérobies à Gram négatif :</p> <p><i>Citrobacter koseri</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria meningitidis</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Proteus spp. (autre)</i></p> <p><i>Providencia spp.</i></p>
Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10%)
<p><u>Aérobies à Gram négatif :</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>^{£+}</p> <p><i>Burkholderia cepacia</i></p> <p><i>Citrobacter freundii</i>.</p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Klebsiella spp. (autre)</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Serratia spp.</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p>
<p><u>Aérobies à Gram positif :</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>[£]</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>^{££}</p>
<p><u>Anaérobies à Gram positif :</u></p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p> <p><i>Peptococcus spp.</i></p> <p><i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
<p><u>Anaérobies à Gram négatif :</u></p> <p><i>Fusobacterium spp.</i></p>
Espèces intrinsèquement résistants
<p><u>Aérobies à Gram positif :</u></p> <p>Enterocoques, y compris <i>Enterococcus faecalis</i> et <i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Listeria spp.</i></p>
<p><u>Anaérobies à Gram positif :</u></p> <p><i>Clostridium difficile</i></p>
<p><u>Anaérobies à Gram négatif :</u></p> <p><i>Bacteroides spp.</i> (de nombreuses souches de <i>Bacteroides fragilis</i> sont résistantes).</p>
<p><u>Autres :</u></p> <p><i>Chlamydia spp.</i></p> <p><i>Mycoplasma spp.</i></p> <p><i>Legionella spp.</i></p>
<p>[£] Les staphylocoques dorés méticilline-sensibles sont considérés comme présentant une faible sensibilité à la ceftazidime. Tous les staphylocoques dorés méticilline-résistants sont résistants à la ceftazidime.</p> <p>^{££} Une sensibilité réduite à la ceftazidime est au moins attendue lorsque les pneumocoques présentent une sensibilité intermédiaire ou une résistance à la pénicilline.</p> <p>+ Des niveaux de résistance élevés ont été observés dans plus d'un endroit/pays/régions en Europe.</p>

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

La ceftazidime n'est pas métabolisée.

Élimination

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

Populations particulières

Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

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

Sujets âgés

La clairance réduite observée chez les patients âgés était principalement due à la diminution de la clairance rénale de la ceftazidime liée à l'âge. La demi-vie d'élimination moyenne allait de 3,5 à 4 heures après administration d'une dose unique ou administration répétée de 2g/jour en IV bolus pendant 7 jours chez des patients âgés de 80 ans ou plus.

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbonate de sodium anhydre

6.2 Incompatibilités

La ceftazidime ne doit pas être incorporée à des solutions d'un pH supérieur à 7,5, par exemple une solution de bicarbonate de sodium pour injection. La ceftazidime et les aminoglycosides ne doivent pas être mélangés dans la solution pour injection du fait d'un risque de précipitation.

Les tubulures et cathéters à utilisation intraveineuse doivent être rincés à l'aide d'une solution de sérum physiologique entre les administrations de ceftazidime et de vancomycine pour éviter une précipitation.

6.3 Durée de conservation

2 ans

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation après reconstitution /dilution dans les solutions de reconstitution /dilution suivantes

- eau pour injections
- solution de chlorure de sodium à 0,9 %
- solution de glucose à 10 %
- solution de dextran à 10 %
- solution de lactate de sodium

a été démontrée pendant 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En l'absence d'utilisation immédiate, les limites de conservation en cours d'utilisation et les conditions à respecter avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, mais il ne faudrait normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, à moins que la reconstitution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la reconstitution : Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Ce médicament n'exige pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ceftazidime 500 mg, Ceftazidime 1 g : Flacon de verre de type III, fermé par un bouchon de caoutchouc halobutyl et une opercule amovible en aluminium.

Ceftazidime 2 g : Flacon de verre de type II ou III, fermé par un bouchon de caoutchouc halobutyl et une opercule amovible en aluminium.

Présentations de 1, 5, 10, 25, 50 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Instructions concernant la reconstitution

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

Taille du flacon		Quantité de solvant à ajouter (ml)	Concentration approx. (mg/ml)
500 mg poudre pour solution injectable			
500 mg	Intramusculaire	1,5 ml	260
	Bolus intraveineux	5 ml	90
1 g poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion			
1 g	Intramusculaire	3 ml	260
	Bolus intraveineux	10 ml	90
	Perfusion intraveineuse	50 ml*	20
2 g poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion			
2 g	Bolus intraveineux	10 ml	170
	Perfusion intraveineuse	50 ml*	40

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

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

Préparation pour l'administration directe de 500 mg IM-IV, 1 g IM-IV et 2 g IV

Il convient de respecter les lignes directrices de reconstitution suivantes :

1. Enfoncer l'aiguille de la seringue au travers du bouchon original du flacon et injecter le volume recommandé de diluant. Le vide peut faciliter la pénétration du diluant.
2. Retirer l'aiguille de la seringue.
3. Remuer le flacon original pour dissoudre le contenu. Du CO₂ est libéré, et on obtient une solution transparente en 1 à 2 minutes environ.
4. Retourner le flacon original. Le piston de la seringue étant complètement enfoncé, insérer l'aiguille au travers du bouchon du flacon et aspirer le volume total de solution dans la seringue (la pression régnant dans le flacon peut faciliter le retrait). Assurez-vous que l'aiguille reste au sein de la solution et n'entre pas dans l'espace libre.
5. Il se peut que la solution aspirée contienne de petites bulles de dioxyde de carbone ; celles-ci peuvent être négligées.

En ce qui concerne l'injection intraveineuse, la solution doit être administrée directement dans la veine ou introduite dans la tubulure de la trousse de perfusion si le patient reçoit un liquide par voie parentérale.

Préparation de l'administration des flacons de 2 g par perfusion

Ce flacon peut être reconstitué pour une perfusion intraveineuse courte (p. ex. jusqu'à 30 minutes).

Préparer l'utilisation d'un volume total de 50 ml de diluant compatible, à ajouter en DEUX étapes comme décrit ci-dessous :

1. Enfoncer l'aiguille de la seringue au travers du bouchon du flacon et ajouter 10 ml de diluant. Le vide peut faciliter la pénétration du diluant.
2. Retirer l'aiguille de la seringue.
3. Remuer le flacon original pour dissoudre le contenu. Du CO₂ est libéré, et on obtient une solution transparente en 1 à 2 minutes environ.
4. Ne pas enfoncer d'aiguille pour retirer le gaz tant que le produit n'est pas dissous. En insérer ensuite une au travers du bouchon du flacon pour diminuer la pression interne.
5. Transférer la solution reconstituée dans le véhicule d'administration définitif, jusqu'à un volume total d'au moins 50 ml et administrer par perfusion intraveineuse en 15 à 30 minutes.

Reconstitution des flacons à 1 g et 2 g à l'aide d'une coiffe de transfert

Pour l'utilisation d'une opercule de transfert, la présentation à 1 g doit être reconstituée dans une poche de perfusion d'au moins 50 ml, et celle à 2 g doit l'être dans une poche d'au moins 100 ml pour permettre la libération du gaz.

1. Installer et adapter l'opercule de transfert sur le flacon de ceftazidime original dans des conditions aseptiques et sur une surface plane.
2. Adapter l'ensemble (opercule de transfert + flacon original) sur le site d'injection de la poche de perfusion en position oblique (flacon au-dessus de la poche).
3. Pousser le site d'injection de la poche jusqu'au bout de l'aiguille de l'opercule de transfert.
4. Renverser le tout (flacon au-dessous). Comprimer la poche 2-3 fois pour introduire la solution dans environ 3/4 du volume du flacon en ce qui concerne la présentation à 1 g et dans environ 1/5 du volume du flacon en ce qui concerne la présentation à 2 g.
5. Remuer le tout (flacon + opercule de transfert + poche) pour dissoudre le contenu du flacon. Pour éviter des fuites, maintenir toutes les pièces (flacon + opercule de transfert + poche) fermement fixées les unes aux autres.
6. Renverser à nouveau le tout (flacon au-dessus). Transférer la solution reconstituée dans la poche de perfusion en écrasant puis relâchant celle-ci. Si nécessaire, répéter les étapes précédentes pour introduire le contenu bien dissous du flacon dans la poche.
7. Retirer lentement et précautionneusement l'opercule de transfert et le flacon du site d'injection de la poche en position oblique (flacon au-dessus).

Réservé à un usage unique.

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Il ne faut utiliser que des solutions transparentes et pratiquement libres de particules.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ceftazidim Viatris 500 mg : BE330766
Ceftazidim Viatris 1 g : BE330757
Ceftazidim Viatris 2 g : BE330741

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

07/01/2009 / 31/01/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2024

Date d'approbation : 11/2025