

Nom du médicament	Zavicefta®
Nom de la substance active	Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour lequel il n'y a pas d'autres options thérapeutiques disponibles.</p> <p>CAZ-AVI est administré par perfusion intraveineuse de 120 minutes pour la durée du traitement prescrite (5-14 jours ; cfr. SmPC) ou guidée par la sévérité de l'infection, la(les) bactérie(s) et l'évolution clinique et bactériologique du patient.</p> <p>La posologie recommandée en administration intraveineuse est 2 g/0,5 g de ceftazidime et avibactam respectivement, sauf si une adaptation posologique est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée/grave (ClCr ≤ 50 ml/min ; cfr. SmPC).</p> <p>Il est recommandé que Zavicefta® soit utilisé pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.</p> <p>CAZ-AVI doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables et la solution concentrée obtenue doit alors être immédiatement diluée avant utilisation. CAZ-AVI est administré par perfusion intraveineuse de 120 minutes dans un volume de perfusion de 100 ml.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Pour être admissible au programme médical d'urgence, les patients doivent répondre aux critères suivants:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Une infection confirmée ou une forte suspicion d'infection Gram-négative chez un patient hospitalisé pour lequel il n'y a pas d'autres options thérapeutiques disponibles, comme en témoigne au moins un des critères suivants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'infection est résistante à tous les traitements antibiotiques actuellement disponibles ▪ L'infection persiste malgré le traitement antibiotique en cours et aucune autre option thérapeutique est disponible ou appropriée* ▪ Le patient est allergique ou intolérant à tous les traitements antibiotiques appropriés actuellement disponibles, ou ils sont contre-indiqués** 2. L'infection est due à une espèce bactérienne Gram-négative qui est susceptible de réagir au Zavicefta® 3. Le patient ne peut pas avoir d'antécédents de réactions allergiques sévères ou d'hypersensibilité (ex. anaphylaxie) aux antibiotiques de la classe des céphalosporines ou autres antibiotiques bêta-lactame (y compris le Zavicefta®) 4. Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec le Zavicefta® et/ou un essai clinique exécuté dans l'indication envisagée dans

ce programme

5. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et actuellement disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité (voir ci-dessus)
6. Le patient a été clairement et complètement informé par le médecin demandeur et il a consenti par écrit, avant le début du traitement
7. Le patient doit être âgé d'au moins 18 ans

*Un délai d'au moins 48-72 heures est requis avant d'évaluer l'échec du traitement antibiotique précoce, fondé sur des critères cliniques (p. ex. fièvre persistante/progressive, fréquence respiratoire >25/min), de laboratoire (p. ex. la protéine C-réactive reste élevée ou elle augmente) et/ou des critères radiologiques et/ou un besoin de traitement additionnel (p. ex. ventilation mécanique, médicaments vasoactifs, réintervention chez les patients présentant une IIAC, débridement de plaies chez les patients présentant une IcPTM).

**Le traitement par colistine ou aminoglycosides nécessite une surveillance étroite de la fonction rénale; le traitement par ces agents pourrait être arrêté/modifié en cas d'élévation de la créatinine sérique par un facteur de 1,5, ou de diminution du TFG (estimé) de plus de 25% par rapport à la valeur de base mesurée avant le début du traitement. Une neurotoxicité a été décrite lors de l'utilisation de colistine; le traitement par colistine pourrait être arrêté si des effets indésirables neurologiques sont observés sur base de symptômes cliniques. Les déclencheurs potentiels de la neurotoxicité sont l'hypoxie, l'administration concomitante d'autres médicaments (myorelaxants, narcotiques, sédatifs, anesthésiques et corticostéroïdes) et une altération de la fonction rénale. Une ototoxicité a été décrite lors de l'utilisation des aminoglycosides; le traitement par aminoglycosides pourrait être arrêté si une ototoxicité est diagnostiquée sur base de symptômes cliniques. La tigécycline ne doit être utilisée que dans ses indications approuvées (IcPTM et IIAC).

Les aminoglycosides (amikacine, gentamycine) sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite. Les effets toxiques des aminoglycosides, y compris l'amikacine, sont plus fréquents chez les patients avec une fonction rénale altérée lorsque des doses plus élevées sont administrées et que la durée du traitement est prolongée. De plus, la pénétration des aminoglycosides dans le tissu pulmonaire limite la concentration sérique à 30%-40%. Les principaux effets indésirables sont l'ototoxicité, la néphrotoxicité (parfois très tardive, avec une réduction supplémentaire de l'excrétion et donc une augmentation supplémentaire des concentrations plasmatiques), et une aggravation des troubles de la conduction neuromusculaire, avec possibilité de parésie en cas d'administration en bolus intraveineux. Il y a aussi une augmentation de la néphro- et ototoxicité en cas d'association avec des diurétiques de l'anse, ainsi qu'une élévation de la néphrotoxicité lors d'une association avec d'autres médicaments néphrotoxiques.

La tigécycline n'a aucune activité contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus spp.* Plusieurs autorités sanitaires ont récemment signalé qu'une mortalité accrue a été observée dans des études cliniques chez les patients qui avaient

reçu de la tigécycline par rapport à ceux qui avaient reçu un autre antibiotique (4% contre 3%). Les patients qui avaient un mauvais pronostic étaient principalement ceux qui avaient développé une surinfection sous tigécycline, généralement une pneumonie. La mortalité accrue a été observée aussi bien lors de l'utilisation selon les indications du RCP, qu'en cas d'utilisation hors-indications approuvées (p.ex. pneumonie associée à la ventilation). La cause de la surmortalité n'est pas claire. Des facteurs tels que l'état de santé du patient et un échec du traitement par la tigécycline peuvent jouer un rôle. Les autorités sanitaires insistent sur le fait que la tigécycline ne peut être utilisée que dans les indications approuvées et en absence d'alternative.

La colistine induit une néphrotoxicité liée à la dose cumulée de colistine et à la durée totale du traitement. De plus, l'aggravation de la fonction rénale est un facteur prédictif indépendant de l'échec thérapeutique et de l'augmentation de la mortalité. Les facteurs qui augmentent la néphrotoxicité dans l'unité de soins intensifs sont: l'utilisation concomitante d'autres agents néphrotoxiques, la septicémie, le choc septique et l'hypo-albuminémie. La pharmacocinétique de la colistine sera également sévèrement modifiée chez les patients gravement malades, car ces patients sont sujets à de grandes fluctuations dans leur volume de distribution, à des fluctuations de la clairance rénale et à une liaison protéique variable. En outre, l'action antibactérienne de la colistine est affaiblie lors d'une charge bactérienne élevée.

Dans le cas d'une infection Gram-négative résistante aux carbapénèmes (ou MDR), un traitement empirique avec Zavicefta ne peut être instauré que si les tests de sensibilité pour caftazidime-avibactam sont simultanément initiés. Dès que les données de sensibilité sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être réévalué et réduit si possible.

Il faut être conscient que les souches *Pseudomonas aeruginosa* MDR simultanément résistantes au pipéracilline-tazobactam, à la ceftazidime, aux aminoglycosides, aux fluoroquinolones de seconde génération et aux carbapénèmes, risquent fort de produire des enzymes métallo- β -lactamases. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases).

Il n'y a actuellement pas d'essais cliniques en cours dans l'indication envisagée dans ce programme en Belgique.

Le médecin demandeur doit introduire une demande individuelle (le formulaire de demande d'inclusion du patient doit également être signé par le président du groupe de gestion de l'antibiothérapie de l'hôpital, ou par la personne responsable désignée pour agir en son nom) ainsi qu'une copie du formulaire de déclaration du médecin complété auprès du responsable du programme pour chaque patient qu'il souhaite inclure dans le programme. La demande sera évaluée et approuvée ou refusée par le médecin responsable de Pfizer. En cas de l'approbation, la demande sera transférée au groupe Clinigen dans le 3 jours ouvrables dès réception de la demande complète.

Une fois que la documentation du programme est complète, l'admissibilité du patient confirmée et l'approbation de l'inclusion du patient obtenue, les délais de livraison sont en moyenne de 24-72 heures à partir du transfert de la

	<p>demande au Groupe Clinigen (voir plus loin).</p> <p>Si la demande est acceptée, un approvisionnement de 14 jours de CAZ-AVI sera fourni. La nécessité de jours de traitement additionnels dépend de la réaction du patient et sera déterminée par le médecin traitant.</p>
Durée	<p>Le programme débutera dès son approbation par l'AFMPS</p> <p>L'inclusion de nouveaux patients dans le programme pourra prendre fin dès que le médicament sera disponible sur le marché Belge, voire plus tôt en fonction de la décision de la société.</p> <p>Toutefois, les patients inclus dans le programme continueront à recevoir le CAZ-AVI en usage médical d'urgence aussi longtemps qu'ils en tirent un bénéfice clinique et que la société est capable de fournir le médicament, ou jusqu'à le médicament est disponible sur le marché Belge, selon ce qui se produit en premier.</p>
Conditions de distribution	<p>La demande d'approvisionnement individuel motivée par le médecin traitant sera envoyée au responsable du programme (par écrit ou par voie électronique ; la déclaration du médecin, le formulaire de demande d'inclusion du patient [doit également être signé par le président du groupe de gestion de l'antibiothérapie de l'hôpital, ou par la personne responsable désignée pour agir en son nom]), qui transfèrera les demandes individuelles au médecin responsable du programme.</p> <p>Le médecin responsable envoie son accord au responsable du programme, qui transfère ensuite la demande au groupe Clinigen (le partenaire de Pfizer pour la distribution de Zavicefta® pendant ce programme). Le Service clientèle de Clinigen contacte ensuite le médecin demandeur pour le guider pendant le processus de commande. Après avoir complété la commande, Clinigen expédie l'équivalent de 14 jours de traitement par Zavicefta® à la pharmacie de l'hôpital. Les réapprovisionnements peuvent être organisés par Clinigen sur demande.</p> <p>Dès que le processus de demande a été complété selon les instructions du service clientèle de Clinigen, la médication sera fournie à la pharmacie de l'hôpital endéans les 24-72 heures dès transfert de la demande au groupe Clinigen.</p> <p>Le traitement doit être instauré et supervisé selon les instructions du médecin traitant.</p>
Responsable	<p>Responsable du programme Maxim Laryn, <i>Pharm</i> PFIZER s.a./n.v. Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles Tel : +32 4 87 229 272 E-mail : maxim.laryn@pfizer.com</p> <p>Médecin responsable du programme Dr. Danny D'Hulster, <i>MD</i></p>

	<p>PFIZER s.a./n.v. Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles Tel : +32 (0)2 554 67 27 E-mail danny.dhulster@pfizer.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé ou périmé doit être renvoyé chez Clinigen ou détruit par l'hôpital selon les règles en vigueur pour les agents antimicrobiens.</p> <p>La médication fournie à un patient déterminé dans le cadre de ce MNP ne peut être utilisée que pour le patient concerné.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Les effets indésirables observés chez les patients inclus dans le programme seront rapportés par le médecin demandeur à :</p> <p>PFIZER s.a./n.v. Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 0800 78614</p> <p>Le médecin peut être appelé à fournir des renseignements complémentaires sur l'effet indésirable rapporté.</p> <p><u>Résumé du profil de tolérance:</u></p> <p>Dans sept études cliniques de phase II et de phase III, 2024 patients adultes ont été traités par CAZ-AVI. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par CAZ-AVI ont été un test direct de Coombs positif, des nausées et des diarrhées. Les nausées et les diarrhées ont été généralement d'intensité légère ou modérée.</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la ceftazidime seule et/ou identifiés au cours des études cliniques de phase II et de phase III menées avec Zavicefta®. Les effets indésirables sont classés en fonction de la Classe de Systèmes d'Organes et de la fréquence selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ jusqu'à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ jusqu'à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infections et infestations <u>Fréquent:</u> Candidose (dont candidose vulvovaginale et candidose orale) <u>Peu fréquent:</u> Colite à <i>Clostridium difficile</i>, colite pseudomembraneuse ▪ Affections hématologiques et du système lymphatique <u>Très fréquent:</u> Test direct de Coombs positif <u>Fréquent:</u> Eosinophilie, thrombocytose, thrombopénie <u>Peu fréquent:</u> Neutropénie, leucopénie, lymphocytose <u>Fréquence indéterminée:</u> Agranulocytose, anémie hémolytique ▪ Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique

▪ **Affections du système nerveux**

Fréquent: Céphalées, sensations vertigineuses

Peu fréquent: Paresthésies

▪ **Affections gastro-intestinales**

Fréquent: Diarrhée, douleur abdominale, nausées, vomissements

Peu fréquent: Dysgueusie

▪ **Affections hépatobiliaires**

Fréquent: Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation des gammaglutamyltransférases, augmentation des Ictère 9 lactactes déshydrogénases

Fréquence indéterminée: ictère

▪ **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent: Eruption maculopapuleuse, urticaire, prurit

Fréquence indéterminée: Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, erythème polymorphe, angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

▪ **Affections du rein et des voies urinaires**

Peu fréquent: Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie, insuffisance rénale aiguë

Très rare: Néphrite tubulointerstitielle

▪ **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquent: Thrombose au site de perfusion, phlébite au site de perfusion, fièvre

Le médecin traitant doit être informé immédiatement si le patient présente des événements indésirables pendant le traitement. Il prendra une décision quant au traitement avec ce produit et des mesures à prendre.

Naam geneesmiddel	Zavicefta®
Naam actieve substantie	Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Behandeling van infecties als gevolg van aerobe, Gram-negatieve organismen bij volwassen patiënten zonder andere beschikbare behandelopties.</p> <p>CAZ-AVI wordt via intraveneuze infusie toegediend gedurende 2 uur voor een behandelingsduur van 5-14 dagen (cfr. SmPC) of op basis van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische vooruitgang van de patiënt.</p> <p>De aanbevolen IV dosis is 2 g ceftazidime / 0.5 g avibactam, tenzij een aanpassing van de dosis noodzakelijk is voor patiënten met nierinsufficiëntie (CrCL ≤ 50 ml/min, cfr. SmPC).</p> <p>Het wordt aanbevolen om Zavicefta®, alleen na overleg met een arts die adequate ervaring heeft in de behandeling van infectieuze aandoeningen, te gebruiken voor de behandeling van infecties als gevolg van aerobe Gram-negatieve organismen bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties.</p> <p>CAZ-AVI moet gereconstitueerd worden met water voor injecties en het resulterende concentraat moet vervolgens onmiddellijk worden verdund voorafgaand aan het gebruik. CAZ-AVI wordt via intraveneuze infusie gedurende 120 minuten toegediend met een infusievolume van 100 ml.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Om in aanmerking te komen voor het medical need programma, moeten de patiënten aan de volgende criteria voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Een bevestigde Gram-negatieve infectie of een sterk vermoeden ervan, in een gehospitaliseerde patiënt zonder andere beschikbare behandelopties, zoals blijkt uit de volgende voorwaarden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Een infectie die resistent is tegen alle huidig beschikbare antibioticatherapieën ▪ Een aanhoudende infectie ondanks een lopende antibioticabehandeling, waarbij geen andere behandelingen beschikbaar of geschikt zijn* ▪ De patiënt is allergisch aan, of intolerant of gecontra-indiceerd voor alle huidig beschikbare, geschikte antibioticabehandelingen** 2. De infectie is te wijten aan een Gram-negatieve organisme dat waarschijnlijk op Zavicefta® zal reageren 3. De patiënt heeft geen voorgeschiedenis van ernstige allergische reacties aan of hypersensitiviteit (e.g. anafylaxie) voor cefalosporines of andere beta-lactam antibiotica (waaronder Zavicefta®) 4. De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met CAZ-AVI en/of een lopende klinische studie voor de bedoelde indicatie van dit programma 5. De patiënt kan niet bevredigend worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen en/of levenskwaliteit

6. Patiënt is duidelijk en volledig geïnformeerd door de arts die de aanvraag indient en gaf zijn schriftelijk toestemming voor de start van de behandeling

7. Leeftijd van 18 jaar of ouder

*Een periode van minstens 48-72 uur is vereist alvorens het vroeg therapiefalen te beoordelen op basis van klinische criteria (bv. aanhoudende/vorderende koorts, ademhalingsfrequentie >25/min), laboratoriumwaarden (bv. C-reactieve proteïne blijft verhoogt of stijgt) en/of radiologische criteria en/of nood aan bijkomende behandeling (bv. mechanische ventilatie, vasoactieve geneesmiddelen, heroperatie bij patiënten met cIAI, bijkomende debridement bij patiënten met cSSTI).

**Behandeling met colistine of aminoglycosiden vereist een nauwgezette controle van de nierfunctie; behandeling met deze middelen zou kunnen stopgezet/gewijzigd worden in geval van een stijging van serumcreatinine met een factor 1,5 of een daling van de (geschatte) GFR met meer dan 25% tegenover de uitgangswaarde gemeten voor aanvang van de behandeling. Bij behandeling met colistine werd neurotoxiciteit beschreven; een behandeling met colistine zou kunnen worden stopgezet indien neurologische bijwerkingen worden vastgesteld (op basis van klinische symptomen). Potentiële triggers van neurotoxiciteit zijn hypoxie, gelijktijdige medicatie (spierverlappers, narcotica, sedativa, anesthetica en corticosteroiden) en verminderde nierfunctie. Bij behandeling met aminoglycosiden werd ototoxiciteit beschreven; behandeling met aminoglycosiden zou kunnen worden stopgezet indien ototoxiciteit wordt vastgesteld (op basis van klinische symptomen). Tigecycline zou enkel gebruikt moeten worden in de goedgekeurde indicaties (cSSTI en cIAI).

Aminoglycosiden (amikacine, gentamycine) hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge. De toxische effecten van aminoglycosiden, waaronder amikacine, komen vaker voor bij patiënten met een verstoorde nierfunctie indien hogere doses worden toegediend en de behandelingsduur wordt verlengd. Bovendien is de penetratie van aminoglycosiden in het longweefsel beperkt tot 30%-40% van de serumconcentratie. De voornaamste ongewenste effecten zijn ototoxiciteit, nefrotoxiciteit (soms zeer laattijdig, met verdere vermindering van de excretie en zo een verder oplopen van de plasmaconcentraties), en een verslechtering van neuromusculaire geleidingsstoornissen, met mogelijke parese bij intraveneuze bolustoediening. Er is een verhoogde nefro- en ototoxiciteit bij het associëren met lisdiuretica en verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

Tigecycline heeft geen activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa* en *Proteus spp.* Meerdere gezondheidsinstanties hebben er recent op gewezen dat in klinische studies een hogere sterfte is waargenomen bij patiënten die tigecycline hadden gekregen t.o.v. een ander antibioticum (4% versus 3%). Vooral patiënten die onder tigecycline een superinfectie ontwikkelden, meestal pneumonie, hadden een slechte prognose. De hogere sterfte werd gezien zowel bij gebruik in de indicaties vermeld in de SKP, als bij off-label gebruik (bv. beademinggerelateerde pneumonie). De oorzaak van de oversterfte is niet duidelijk. Factoren zoals de gezondheidstoestand van de patiënt en therapiefalen van tigecycline kunnen een rol spelen. De gezondheidsinstanties benadrukken dat tigecycline enkel mag gebruikt worden in de aanvaarde

	<p>indicaties en als er geen alternatief is.</p> <p>Colistine induceert nefrotoxiciteit die gerelateerd is aan de cumulatieve colistine dosis en de totale behandelingsduur. Bovendien is een verslechterende nierwerking een onafhankelijke voorspellende factor voor therapiefalen en verhoogde mortaliteit. Factoren die nefrotoxiciteit in de ICU versterken zijn : concomittant gebruik van andere nefrotoxische middelen, sepsis, septische shock en hypoalbuminemie. De farmacokinetiek van colistine zal ook ernstig gewijzigd zijn bij ernstig zieke patiënten omdat deze patiënten onderhevig zijn aan grote schommelingen in hun distributievolume, fluctuaties in de renale klaring en variabele eiwitbinding. Ook is de antibacteriële werking van colistine verzwakt bij hoge bacteriële lading.</p> <p>In geval van een carbapenem-resistente (of MDR) Gram-negatieve infectie, dient een empirische behandeling met Zavicefta enkel te worden geïnitieerd indien de gevoeligheidstesten voor ceftazidime –avibactam gelijktijdig worden opgestart. Eens de gevoeligheidsgegevens beschikbaar zijn, dient de antimicrobiële behandeling opnieuw geëvalueerd en waar mogelijk gede-escaleerd te worden.</p> <p>Wees u bewust dat MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> stammen die gelijktijdig resistent zijn voor piperacillin-tazobactam, ceftazidime, aminoglycosiden, 2^{de} generatie fluoroquinolonen and carbapenems een verhoogde kans hebben op het produceren van metallo-β-lactamase enzymen. Avibactam is geen remmer van klasse B-enzymen (metallo-β-lactamasen).</p> <p>Er zijn momenteel geen lopende klinische studies voor de bedoelde indicatie van dit programma in België</p> <p>De aanvragende arts zal een individuele aanvraag (verzoek tot opname van de patiënt ook ondertekend door de voorzitter van de antibiotherapiebeleidsgroep van het ziekenhuis, of door een persoon aangesteld om namens hem/haar te handelen) alsook een kopie van het ingevulde artsenverklaring formulier richten tot de verantwoordelijke van het programma voor elke patiënt die hij wenst te includeren in dit programma. De aanvraag zal geëvalueerd en goedgekeurd of afgewezen worden door de verantwoordelijke arts van Pfizer; in geval van goedkeuring zal de aanvraag binnen 3 werkdagen (vanaf ontvangst van volledige aanvraag) naar Clinigen Group doorgestuurd worden.</p> <p>Eenmaal de programmadocumentatie volledig is, de geschiktheid van de patiënt bevestigd en de goedkering voor insluiting van de patiënt verkregen zijn, zal de gemiddelde levertijd van het product tussen 24 en 72 uur bedragen vanaf het moment van transfer van de aanvraag naar Clinigen Group (zie verder).</p> <p>Indien een aanvraag wordt goedgekeurd, zal een voorraad CAZ-AVI voor 14 dagen behandeling worden geleverd. De nood voor bijkomende behandelingsdagen is patiënt-afhankelijk en zal bepaald worden door de behandelende arts.</p>
<p>Looptijd</p>	<p>Het programma zal starten van zodra het goedgekeurd is door het FAGG.</p> <p>De inschrijving van nieuwe patiënten voor het programma kan eindigen zodra het product commercieel beschikbaar wordt in België of eerder op basis van een beslissing door het bedrijf.</p> <p>De geïnccludeerde patiënten blijven CAZ-AVI echter in het kader van het</p>

	<p>medische noodprogramma ontvangen zolang ze er klinisch voordeel van ondervinden en het bedrijf in staat is de medicatie te blijven leveren, of totdat de medicatie commercieel beschikbaar wordt in België, welke van de twee zich het eerst voordoet.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Elke verantwoorde aanvraag van een voorraad Zavicefta voor een individuele patiënt moet door de behandelende arts doorgestuurd worden naar de verantwoordelijke voor het programma (schriftelijk of langs elektronische weg; verklaring van de arts, verzoek tot opname van de patiënt [ook ondertekend door de voorzitter van de antibiotherapiebeleidsgroep van het ziekenhuis, of door een persoon aangesteld om namens hem/haar te handelen]), die op zijn beurt elke individuele aanvraag aan de verantwoordelijke arts voor het programma zal bezorgen.</p> <p>De verantwoordelijke arts zal zijn goedkering sturen naar de verantwoordelijke voor het programma, die de aanvraag verder zal bezorgen aan Clinigen Group (Pfizer's partner in het verdelen van Zavicefta voor dit MNP). Clinigen klantendienst zal vervolgens contact opnemen met de arts-aanvrager en hem begeleiden doorheen het bestellingproces. Na het vervullen van de bestelling zal Clinigen een voorraad Zavicefta voor 14 dagen behandeling naar de ziekenhuisapotheek leveren. Herbevoorrading kan door Clinigen geregeld worden op aanvraag.</p> <p>Na het vervullen van de aanvraagprocedure volgens de instructies van Clinigen klantendienst zal de medicatie naar de ziekenhuisapotheek geleverd worden gemiddeld 24 tot 72 uren na het indienen van de aanvraag bij Clinigen Group.</p> <p>De behandeling dient opgestart en opgevolgd te worden onder toezicht van de behandelende arts.</p>
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke voor het programma Maxim Laryn, <i>Pharm</i> PFIZER s.a./n.v. Pleinlaan 17, 1050 Brussel Tel : +32 4 87 229 272 E-mail : maxim.laryn@pfizer.com</p> <p>Verantwoordelijke arts voor het programma Dr. Danny D'Hulster, <i>MD</i> PFIZER s.a./n.v. Pleinlaan 17, 1050 Brussels Phone +32 (0)2 554 67 27 Email danny.dhulster@pfizer.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Alle ongebruikte of vervallen medicatie moet terugbezorgd worden aan Clinigen Group of door het ziekenhuis vernietigd worden volgens de geldende regels voor antimicrobiële middelen.</p> <p>De medicatie die geleverd is aan een individuele patiënt in het kader van dit medical need programma kan enkel en alleen maar voor die specifieke patiënt gebruikt worden.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De bijwerkingen ondervonden door de patiënten opgenomen in het programma zullen door de behandelende arts gerapporteerd worden aan:</p> <p>Pfizer NV/SA Pleinlaan 17 B- 1050 Brussel E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 0800 78614</p> <p>De arts kan gevraagd worden om follow-up informatie te voorzien omtrent de gerapporteerde bijwerking.</p> <p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel:</u></p> <p>In zeven klinische fase 2- en fase 3-studies werden 2024 volwassen patiënten behandeld met Zavicefta®. De meest voorkomende bijwerkingen die zich voordeden bij ≥5% van de patiënten die werden behandeld met Zavicefta®, waren een positieve directe Coombs-test, misselijkheid en diarree. De intensiteit van misselijkheid en diarree was doorgaans licht tot matig.</p> <p>De volgende bijwerkingen zijn gemeld met ceftazidim alleen en/of zijn geïdentificeerd tijdens de klinische fase 2- en fase 3-studies met Zavicefta®. De bijwerkingen die worden weergegeven in de lijst zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse en frequentie categorieën, gedefinieerd met behulp van de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecties en parasitaire aandoeningen <u>Vaak:</u> Candidiasis (waaronder vulvovaginale candidiasis en orale candidiasis) <u>Soms:</u> Colitis door <i>Clostridium difficile</i>, pseudomembraneuze colitis ▪ Bloed- en lymfestelselaandoeningen <u>Zeer vaak:</u> Positieve directe Coombs-test <u>Vaak:</u> Eosinofilie, trombocytose, trombocytopenie <u>Soms:</u> Neutropenie, leukopenie, lymfocytose <u>Niet bekend:</u> Agranulocytose, hemolytische anaemie ▪ Immuunsysteemaandoeningen <u>Niet bekend:</u> Anafylactische reactie ▪ Zenuwstelselaandoeningen <u>Vaak:</u> Hoofdpijn, duizeligheid <u>Soms:</u> Paresthesie ▪ Maagdarmsstelselaandoeningen <u>Vaak:</u> Diarree, buikpijn, misselijkheid, braken <u>Soms:</u> Dysgeusie ▪ Lever- en galaandoeningen <u>Vaak:</u> Verhoogde waarde van alanineaminotransferase, verhoogde waarde van aspartaataminotransferase, verhoogde waarde van alkalische fosfatase in het
---	--

bloed, verhoogde waarde van gammaglutamyltransferase, verhoogde waarde van lactaatdehydrogenase in het bloed

Niet bekend: Geelzucht

▪ **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak: Maculopapulaire rash, urticaria, pruritis

Niet bekend: Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, Erythema multiforme, angio-oedeem, geneesmiddel reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

▪ **Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms: verhoogde creatinewaarde in het bloed, verhoogde ureumwaarde in het bloed, acuut nierletsel

Zeer zelden: Tubulo-interstitiële nefritis

▪ **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: Trombose op de infuusplaats, flebitis op de infuusplaats, pyrexie

De arts moet onmiddellijk op de hoogte gebracht worden wanneer de patiënt bijwerkingen ondervindt gedurende de behandeling. De behandelende arts zal beslissen omtrent (verdere) behandeling met CAZ-AVI en de geschikte maatregelen.

Product Name	Zavicefta®
Active substance	Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)
Indication and conditions of use	<p>Treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adult patients with no other treatment options available.</p> <p>CAZ-AVI is administered as a 2 hour intravenous infusion for the prescribed duration of treatment (5-14 days; cfr. SmPC) or guided by the severity of the infection, the pathogen(s) and the patient’s clinical and bacteriological progress.</p> <p>The recommended IV dose is 2 g/0.5 g ceftazidime/avibactam respectively, unless dosage adjustment for renal impairment is required (CrCL ≤ 50 mL/min, cfr. SmPC).</p> <p>It is recommended that Zavicefta® should be used to treat infections due to aerobic Gram-negative organisms in adult patients with limited treatment options only after consultation with a physician with appropriate experience in the management of infectious diseases.</p> <p>CAZ/AVI must be reconstituted with water for injections and the resulting concentrate must then be immediately diluted prior to use. CAZ/AVI is administered by intravenous infusion over 120 minutes in an infusion volume of 100 mL.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>To be eligible for the medical need program, patients must meet the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Confirmed or highly suspected Gram-negative infection in a hospitalized patient with no other treatment options available, as evidenced by at least one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infection is resistant to all currently available antibiotic therapy ▪ Infection is persisting despite current antibiotic therapy and no other antibiotic therapy is available or appropriate* ▪ Patient is allergic or intolerant of, or contraindicated to all currently available appropriate antibiotic therapy** 2. The infection is due to a Gram-negative bacterial species that is likely to respond to Zavicefta® 3. Patients must have no history of serious allergy or hypersensitivity (eg. anaphylaxis) to cephalosporins or other beta-lactam antibiotics (including Zavicefta®) 4. The patient is not eligible for a clinical trial running with Zavicefta® and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. 5. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues (see above). 6. Patient has been clearly and completely informed by the requesting

	<p>physician and provided written consent, before the start of the treatment.</p> <p>7. Age of 18 years or greater</p> <p>*A time frame of at least 48-72 hours is required before assessing early antibiotic treatment failure based on clinical (e.g. persistent/progressing fever, respiratory rate >25/min), laboratory (e.g. C-reactive protein remaining elevated or increasing) and/or radiologic criteria and/or additional need for treatment (e.g. mechanical ventilation, vasoactive drugs, reoperation in patients with cIAI, additional wound debridement in patients with cSSTI).</p> <p>**Treatment with colistin and aminoglycosides requires close monitoring of the renal function; treatment with these agents could be stopped/changed in case of increase in serum creatinine by a factor of 1,5 or decrease in (estimated) GFR of more than 25% vs. the baseline value measured before starting the therapy. Neurotoxicity has been described in association with colistin; treatment with colistin could be stopped if neurological side effects are diagnosed based on clinical symptoms. Triggers that could potentially provoke neurotoxicity are hypoxia, concomitant medication (e.g. muscle relaxants, narcotics, sedatives, anaesthetic drugs and corticosteroids) and impaired renal function. Ototoxicity has been described in association with aminoglycosides; treatment with aminoglycosides could be stopped if ototoxicity is diagnosed based on clinical symptoms. Tigecycline should only be used for its approved indications (cSSTI and cIAI).</p> <p>Aminoglycosides (amikacin and gentamycin) have a narrow therapeutic window. The toxic effects of aminoglycosides, including amikacin, occur more frequently in patients with an impaired renal function if higher dosages are administered and if treatment duration is prolonged. Moreover, the penetration of aminoglycosides into the lung tissue is limited to 30-40% of serum concentration. The most frequent adverse events are ototoxicity, nephrotoxicity (sometimes very late onset, with further decrease of excretion and thus further increasing the plasma concentration), and neuromuscular transmission defect, and possible paresis with intravenous bolus administration. Rates of nephro- and ototoxicity are increased in association with loop diuretics and nephrotoxicity rates is increased in association with other nephrotoxic agents.</p> <p>Tigecycline is not active against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Proteus spp.</i> Multiple health authorities pointed out that a higher mortality has been observed in patients receiving tigecycline as compared to other antibiotics (4% vs 3%). Especially patients that developed a superinfection during tigecycline treatment (usually pneumonia) had a poor prognosis. The higher mortality was observed in the indications as described in the SmPC, as well as in off-label use of the product (e.g. ventilator associated pneumonia). The causes of the increased mortality are not clear. Factors such as patient's condition or treatment failure may play a role. The health authorities emphasise that tigecycline may only be used in the approved indications and in case of no other alternatives.</p> <p>Colistin can induce nephrotoxicity related to cumulative dose and total treatment duration. Moreover, an impaired renal function is an independent</p>
--	---

	<p>predicting factor for treatment failure and increased mortality. Factors that can possibly enhance renal toxicity in an ICU setting are: concomitant nephrotoxic medication, sepsis, shock and hypoalbuminemia. Pharmacokinetics of colistin in critically ill patients are also significantly altered due to fluctuations of distribution volume and renal excretion, and variable protein binding. The antibacterial effect of colistin is also decreased in case of a high bacterial load.</p> <p>In case of a carbapenem-resistant (or MDR) Gram-negative infection, empirical treatment with Zavicefta should only be initiated if susceptibility testing for ceftazidime-avibactam is started concomitantly. Once susceptibility data are available, antimicrobial therapy should be re-evaluated and de-escalated where possible.</p> <p>Be aware that MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains simultaneously resistant to piperacillin-tazobactam, ceftazidime, aminoglycosides, 2nd generation fluoroquinolones and carbapenems have a high chance of producing metallo-β-lactamase enzymes. Avibactam does not inhibit class B enzymes (metallo-β-lactamases).</p> <p>Currently, there are no clinical trials running in the indication envisaged in the program in Belgium</p> <p>The requesting physician must introduce an individual request (patient inclusion request form also signed by the chair of the antibiotic therapy policy group of the hospital, or the responsible person appointed to act on his/her behalf) as well as a copy of the completed physician declaration form to the responsible of the program for every patient he wishes to include in the program. The request will be reviewed and approved or rejected by the responsible Pfizer physician, and transferred to Clinigen Group in case of approval within 3 working days after a complete request is received.</p> <p>Once the program documentation has been completed, patient eligibility confirmed and patient inclusion approval obtained, lead times for delivery are on average 24-72 hours from transfer of the request to Clinigen Group (see further).</p> <p>If a request is accepted, a 14-day supply of CAZ-AVI will be provided. The need for additional treatment days is patient-dependent and will be determined by the treating physician.</p>
Duration of the program	<p>This program will start as soon as the program will receive authorisation from FAGG/FAMHP.</p> <p>Enrolment of new patients to the program may terminate as soon as the product becomes commercially available in Belgium or earlier based on company decision.</p> <p>However, enrolled patients into the program will continue to receive CAZ-AVI medical need medication as long as they derive clinical benefit from it and the company is able to provide the medication, or until the medication is commercially available in Belgium, whatever comes first.</p>

<p>Conditions of distribution</p>	<p>The motivated request by the treating physician for an individual patient supply of Zavicefta, will be sent to the responsible of the program (in writing or by an electronic way; physician declaration, patient inclusion request form [also signed by the chair of the antibiotic therapy policy group of the hospital, or the responsible person appointed to act on his/her behalf]), who will transfer individual requests to the responsible physician.</p> <p>The responsible physician will send its agreement to the responsible of the program, who will further transfer the request to Clinigen Group (Pfizer's partner in distributing Zavicefta for this MNP). Clinigen Customer Service will further contact the requesting physician and guide him through the ordering process. After completion of the order, Clinigen will ship enough Zavicefta to the hospital pharmacy for a 14-day supply. Re-supplies can be arranged through Clinigen on request.</p> <p>After completion of the request procedure as instructed by Clinigen Customer Service, the medication will be delivered at the hospital pharmacy, on average 24-72 hours from the submission of request to Clinigen Group.</p> <p>Treatment should be initiated under the direction of and supervised by the treating physician.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Responsible for the program Maxim Laryn, <i>Pharm</i> PFIZER s.a./n.v. Pleinlaan 17, 1050 Brussel Tel : +32 4 87 229 272 E-mail : maxim.laryn@pfizer.com</p> <p>Responsible physician of the program Dr Danny D'Hulster, <i>MD</i> PFIZER s.a./n.v. Pleinlaan 17, 1050 Brussel Tel : +32 (0)2 554 67 27 E-mail : danny.dhulster@pfizer.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused or expired medicinal product needs to be returned to Clinigen Group or destroyed by the hospital following the toxic waste disposal procedures prescribed for antimicrobial agents.</p> <p>The medication delivered for an individual patient in the context of this MNP can only be used for that particular patient.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>Adverse events experienced by the patients included in the program will be reported by the requesting physician to:</p> <p>Pfizer NV/SA 17 Pleinlaan B- 1050 Brussel E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93</p>

The physician may be asked to provide follow-up information on the reported event.

Summary of safety profile:

In seven Phase 2 and Phase 3 clinical trials, 2024 adult patients were treated with Zavicefta. The most common adverse reactions occurring in $\geq 5\%$ of patients treated with Zavicefta were Coombs direct test positive, nausea, and diarrhoea. Nausea and diarrhoea were usually mild or moderate in intensity.

The following adverse reactions have been reported with ceftazidime alone and/or identified during the Phase 2 and Phase 3 trials with Zavicefta. Adverse reactions are classified according to frequency and System Organ Class. Frequency categories are derived from adverse reactions and/or potentially clinically significant laboratory abnormalities, and are defined according to the following conventions: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

▪ **Infections and infestations**

Common: Candidiasis (including Vulvovaginal candidiasis and Oral candidiasis)

Uncommon: *Clostridium difficile* colitis, pseudomembranous colitis

▪ **Blood and lymphatic system disorders**

Very common: Coombs direct test positive

Common: Eosinophilia, thrombocytosis, thrombocytopenia

Uncommon: Neutropenia, leukopenia, lymphocytosis

Unknown: Agranulocytosis, haemolytic anaemia

▪ **Immune system disorders**

Unknown: Anaphylactic reaction

▪ **Nervous system disorders**

Common: Headache, dizziness

Uncommon: Paraesthesia

▪ **Gastrointestinal disorders**

Common: Diarrhoea, abdominal pain, nausea, vomiting

Uncommon: dysgeusia

▪ **Hepatobiliary disorders**

Common: Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyltransferase increase, blood lactate dehydrogenase increased

Unknown: Jaundice

▪ **Skin and subcutaneous tissue disorders**

Common: Rash maculo-papular, urticarial, pruritis

Unknown: Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Erythema

	<p>multiforme, angioedema, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <p>▪ Renal and urinary disorders</p> <p><u>Uncommon:</u> Blood creatinine increased, blood urea increased, acute kidney injury</p> <p><u>Very rare:</u> Tubulointerstitial nephritis</p> <p>▪ General disorders and administration site conditions</p> <p><u>Common:</u> Infusion site thrombosis, infusion site phlebitis, pyrexia</p> <p>The physician should be informed immediately when a patient experiences adverse events during the treatment. The treating physician will decide about (further) treatment with CAZ-AVI and the appropriate measures to take.</p>
--	---