

Belangrijke veiligheidsinformatie over ernstige bijwerkingen na off-label gebruik van Vistide

12 januari 2011

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) wil Gilead Sciences u op de hoogte brengen van belangrijke veiligheidsinformatie over Vistide.

Samenvatting

- Vistide is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze infusie en mag niet via andere toedieningswegen, zoals intraoculaire injectie, of topisch worden gebruikt.
- Er wordt een toenemend aantal bijwerkingen gezien, geassocieerd met off-label gebruik.
- Het gebruik van Vistide voor niet-goedgekeurde indicaties en/of niet-goedgekeurde toedieningswegen (off-label gebruik) is toegenomen.
- De veiligheid en werkzaamheid van Vistide is uitsluitend aangetoond voor de behandeling van CMV-retinitis bij volwassenen met aids.

Overige informatie

Vistide (cidofovir) is in de Europese Unie uitsluitend goedgekeurd voor gebruik bij cytomegalovirus (CMV-)retinitis bij volwassenen met acquired immunodeficiency syndrome (aids) en zonder nierfunctiestoornis.

In Nederland is voorschrijven buiten de door het College geregistreerde indicaties alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.

Uit postmarketing gegevens is een toegenomen gebruik van Vistide voor niet-goedgekeurde indicaties en/of toedieningswegen (off-label gebruik) gebleken, waaronder het gebruik bij een aantal potentieel levensbedreigende virale infecties.

In de periode van 23 april 2009 tot 22 april 2010 was in 87% van de meldingen van bijwerkingen (46 totaal) sprake van off-label gebruik van Vistide.

De meest voorkomende en ernstigste bijwerkingen die zijn gemeld voor Vistide bij off-label gebruik waren nefrotoxiciteit, oculaire toxiciteit en neutropenie; dit is in overeenstemming met het bijwerkingenprofiel van Vistide.

Het merendeel van de oculaire bijwerkingen trad op bij intraoculaire toediening van Vistide. Daarnaast zijn ernstig erytheem, pijnlijke erosies en nefrotoxiciteit gemeld na plaatselijk aanbrengen van Vistide (als crème of zalf).

De meldingen van nefrotoxiciteit na plaatselijke toediening van Vistide wijzen erop dat lokaal aanbrengen van Vistide systemische toxiciteit niet kan voorkomen.

Geen, of te weinig, therapeutisch effect wordt vaak gemeld bij off-label gebruik van Vistide; in sommige gevallen met een dodelijk afloop.

Samenvattend is de balans werkzaamheid/risico's van Vistide bij de behandeling van andere ziekten dan CMV-retinitis bij volwassenen met aids niet vastgesteld.

De Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en de bijsluiter van Vistide zijn aangepast om de aandacht van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te vestigen op de goedgekeurde indicatie. Belangrijke informatie over de risico's uit de Samenvatting van de Productkenmerken van Vistide is in Bijlage I van deze brief toegevoegd.

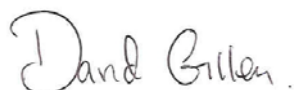
Verzoek om rapportage:

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruikmaken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product.

Voor meer informatie of een volledig exemplaar van de actuele Samenvatting van de Productkenmerken van Vistide kunt u contact opnemen met:

Bart van den Daele
Gilead Sciences
Park Lane
Culliganlaan 2G
1831 Diegem
België
Tel. +32 24013570

Hoogachtend,



Dr D Gillen, MD FFPM
Senior Director, Medical Affairs
Gilead Sciences Europe Ltd

Bijlage I

Belangrijke informatie betreffende de veiligheid met betrekking tot Vistide, die is beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC):

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vistide is alleen ontworpen voor intraveneuze infusie en mag niet via andere methoden, zoals intraoculaire injectie, of topisch worden toegediend. Vistide mag alleen worden geïnfundeed in venen met adequate bloedstroming met het oog op snelle verdunning en distributie.

De veiligheid en werkzaamheid van Vistide zijn niet aangetoond bij andere ziekten dan CMV-retinitis bij volwassenen met aids.

Nierinsufficiëntie/Hemodialyse

Behandeling met Vistide dient niet te worden ingesteld bij patiënten met creatinineklaring ≤ 55 ml/min) of $\geq 2+$ proteïnurie (≥ 100 mg/dl), aangezien de optimale start- en onderhoudsdoses voor patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen niet bekend zijn. De werkzaamheid en veiligheid van cidofovir zijn in geval van zulke aandoeningen niet vastgesteld.

Het is aangetoond dat high flux hemodialyse de serumspiegels van cidofovir met ongeveer 75% vermindert. De fractie van de dosis die tijdens hemodialyse wordt geëxtraheerd is $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxiciteit

Dosis-afhankelijke nefrotoxiciteit is de belangrijkste dosis-limiterende toxiciteit die gerelateerd is aan de toediening van cidofovir (zie rubriek 4.8). De veiligheid van cidofovir is niet geëvalueerd bij patiënten die andere stoffen kregen waarvan bekend is dat ze mogelijk nefrotoxisch zijn (bijv. tenofovir, aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, intraveneus pentamidine, adefovir en vancomycine).

Vistide dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die tenofovirdisoproxilfumaraat bevatten vanwege het risico op Fanconi syndroom (zie rubriek 4.5 van de SmPC).

Het wordt aanbevolen om ten minste 7 dagen vóór het starten met cidofovir het gebruik van potentieel nefrotoxische stoffen te staken.

Bij patiënten die behandeld werden met 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg of 10 mg/kg zonder gelijktijdig gebruik van probenecide, zijn aanwijzingen gevonden voor proximale tubulaire beschadiging, waaronder glycosurie, vermindering van serumfosfaat, urinezuur en bicarbonaat en stijging van serumcreatinine. De verschijnselen van nefrotoxiciteit waren bij sommige patiënten gedeeltelijk reversibel. Gelijktijdig gebruik van probenecide is essentieel voor het verminderen van de duidelijke nefrotoxiciteit van cidofovir tot een niveau dat resulteert in een aanvaardbare baten/risico verhouding voor de cidofovirbehandeling.

Oculaire voorvallen

Patiënten die cidofovir krijgen, dient te worden geadviseerd om regelmatig oogheelkundig onderzoek te laten verrichten in verband met het mogelijke optreden van uveïtis/iritis en oculaire hypotonie. In geval van uveïtis/iritis dient het gebruik van cidofovir te worden gestaakt als er geen reactie is op de behandeling met een lokaal toegediend corticosteroïd, als de toestand verslechtert, of als iritis/uveïtis opnieuw optreedt na een succesvolle behandeling.

Andere waarschuwingen

Cidofovir zou dienen te worden beschouwd als potentieel carcinogeen bij mensen (zie rubriek 5.3 van de SmPC).

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

Er zijn meldingen van nierfalen (plus voorvallen mogelijk veroorzaakt door nierfalen, bijv. toename van creatinine in het bloed, proteïnurie, glycosurie) tijdens postmarketing surveillance ontvangen, waarvan enkele fataal waren. Er zijn gevallen van acuut nierfalen na slechts één of twee doses van cidofovir gemeld.