

## **Allvarliga biverkningar av Vistide efter användning som ej är godkänd.**

12.1.2011

Bästa läkare,

### **Sammanfattning**

- Vistide är endast avsett för intravenös infusion och skall inte ges med andra metoder såsom intraokulär injektion, eller topikalt.
- Ett ökat antal biverkningar har samband med användning som ej är godkänd.
- Det har förekommit en ökad användning av Vistide vid icke godkända indikationer och/eller via icke godkända administreringsvägar.
- Säkerhet och effekt hos Vistide har inte visats vid andra sjukdomar än CMV-retinit hos vuxna med AIDS.

### **Ytterligare information om säkerhetsaspekter**

Gilead Sciences och Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, vill påminna om att Vistide (cidofovir) endast är godkänt i Europeiska unionen för användning vid CMV-retinit hos vuxna med förvärvat immunbristsyndrom (AIDS) och som inte har nedsatt njurfunktion.

En ökad användning av Vistide vid icke godkända indikationer, och/eller via icke godkända administreringsvägar, däribland användning vid ett antal potentiellt livshotande virusinfektioner, har observerats i rapporter efter att Vistide började marknadsföras.

Under perioden 23 april 2009 till 22 april 2010 mottog företaget 46 biverkningsrapporter. Åttiosju procent (87%) av dessa gällde användning av Vistide antingen vid en icke godkänd indikation eller via en icke godkänd administreringsväg.

De vanligaste och allvarligaste biverkningarna som rapporterats för Vistide vid icke godkända indikationer och administreringsvägar var renal och okulär toxicitet samt neutropeni vilket är i överensstämmelse med säkerhetsprofilen för Vistide.

Majoriteten av ögonbiverkningarna hade samband med intraokulär administrering av Vistide. Dessutom har svårt erytem, smärtsamma erosioner och renal toxicitet rapporterats efter topikal applicering av Vistide, efter omformulering som kräm eller salva.

Rapporterna om renal toxicitet efter topikal administrering av Vistide tyder på att topikal applicering av Vistide inte förhindrar systemisk toxicitet, förknippad med läkemedlet.

Bristande terapeutisk effekt rapporterades också ofta för patienter som fick Vistide vid icke godkända indikationer eller via icke godkända administreringsvägar. Vid behandling av allvarliga och potentiellt livshotande tillstånd var den bristande effekten i vissa fall dödlig.

Sammanfattningsvis är risk-nytta-profilen för Vistide vid behandling av andra sjukdomar än CMV-retinit hos vuxna med AIDS inte fastställd.

Produktresumén och bipacksedeln för Vistide har uppdaterats för att påminna hälso- och sjukvårdspersonal om den godkända indikationen. Viktig säkerhetsinformation från produktresumén för Vistide bifogas i Bilaga I till detta brev.

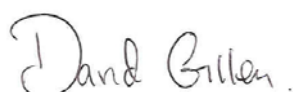
### **Anmodan om rapportering**

Varje misstänkt biverkning av Vistide skall rapporteras till Läkemedelsverkets Regionala Biverkningscentral (blankett och adresser hittas på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) eller i FASS):

Om du vill ha mer information, eller hela texten från den gällande produktresumén för Vistide, kontakta

Gilead Sciences Sweden AB  
Hemvärnsgatan 9  
171 54 Solna  
Tel: +46-8-505 718 00

Med vänlig hälsning



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

## Bilaga I

### Viktig säkerhetsinformation som har samband med Vistide och som beskrivs i produktresumén omfattar:

#### **Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet**

Vistide är endast avsett för intravenös infusion och skall inte ges med andra metoder såsom intraokulär injektion, eller topikalt. Vistide skall endast ges via intravenös infusion i vener med tillräckligt blodflöde för att främja snabb utspädning och distribution.

Säkerhet och effekt hos Vistide har inte visats vid andra sjukdomar än CMV-retinit hos vuxna med AIDS.

#### Njurinsufficiens/Hemodialys

Behandling med Vistide skall ej inledas hos patienter med kreatininclearance  $\leq 55$  ml/min, eller  $\geq 2+$  proteinuri ( $\geq 100$  mg/dl), eftersom de optimala induktions- och underhållsdoserna hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion inte är kända. Effekt och säkerhet av cidofovirbehandling vid dessa tillstånd har ej fastställts.

Högpermeabilitets-hemodialys ("high flux" hemodialys) har visat sig sänka serumnivåerna av cidofovir med ungefär 75%. Den dosfraktion som extraheras vid hemodialys är  $51,9 \pm 11,0\%$ .

#### Nefrotoxicitet

Dosberoende nefrotoxicitet utgör den huvudsakliga dosbegränsande faktorn vid behandling med cidofovir (se avsnitt 4.8). Säkerheten för cidofovir har inte undersökts hos patienter som får andra kända potentiellt nefrotoxiska medel (t ex tenofovir, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, intravenöst pentamidin, adefovir och vankomycin).

Vistide skall inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat på grund av risken för Fanconis syndrom (se avsnitt 4.5 i produktresumén).

Det rekommenderas att avsluta potentiellt nefrotoxiska medel åtminstone 7 dagar före start av cidofovir.

Patienter som behandlades med 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg eller 10 mg/kg utan samtidig probenecidbehandling visade tecken på cellskada i proximala tubuli, med t ex glukosuri, minskningar av serumfosfat, urinsyra och bikarbonat samt förhöjt serumkreatinin. Tecknen på nefrotoxicitet var partiellt reversibla hos en del patienter. Samtidig behandling med probenecid är nödvändigt för att undvika uttalad nefrotoxicitet och för att bibehålla en acceptabel risk-nytta balans för cidofovirbehandlingen.

#### Ögonhändelser

Patienter som får cidofovir ska uppmanas att regelbundet genomgå oftalmologiska undersökningar för att upptäcka eventuell uveit/irit och okulär hypotoni. I händelse av

uveit/irit ska cidofovir ej längre ges om inget svar ses efter behandling med topikal kortikosteroid eller om tillståndet försämras, eller om irit/uveit uppträder igen efter framgångsrik behandling.

#### Övrigt

Cidofovir bör betraktas som potentiellt carcinogent hos människa (se avsnitt 5.3 i produktresumén).

#### **Avsnitt 4.8 Biverkningar**

Rapporter om njursvikt (samt händelser som möjligen orsakats av njursvikt, t.ex. förhöjt kreatinin i blodet, proteinuri, glukosuri) som rapporterats efter marknadsintroduktionen inkluderar några med dödlig utgång. Fall av akut njursvikt har rapporterats efter endast en eller två doser av cidofovir.