

*Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring. Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.*

## **Directe mededeling voor gezondheidszorgbeoefenaars betreffende ernstige bijwerkingen (SAE's) na off-label gebruik van Vistide**

12 januari 2011

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

### **Samenvatting**

- Vistide is alleen ontworpen voor intraveneuze infusie en mag niet via andere methoden, zoals intraoculaire injectie, of topisch worden toegediend.
- Een toenemend aantal bijwerkingen is geassocieerd met off-label gebruik.
- Het gebruik van Vistide voor niet-goedgekeurde indicaties en/of toedieningswegen is toegenomen.
- De veiligheid en werkzaamheid van Vistide zijn niet aangetoond bij andere ziekten dan CMV-retinitis bij volwassenen met aids.

### **Overige informatie met betrekking tot de veiligheidsaspecten**

Gilead Sciences en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) verzenden dit schrijven om u te wijzen op het feit dat Vistide (cidofovir) in de Europese Unie uitsluitend is goedgekeurd voor gebruik bij cytomegalovirus (CMV-)retinitis bij volwassenen met acquired immunodeficiency syndrome (aids) zonder nierfunctiestoornis.

In postmarketing meldingen is een toegenomen gebruik van Vistide voor niet-goedgekeurde indicaties en/of toedieningswegen waargenomen, 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 46 meldingen van bijwerkingen die het bedrijf ontving, sprake van gebruik van Vistide voor een niet-goedgekeurde indicatie of via een niet-goedgekeurde toedieningsweg.

De meest voorkomende en ernstigste bijwerkingen die zijn gemeld voor Vistide bij off-label indicaties en toedieningswegen waren nefrotoxiciteit, oculaire toxiciteit en neutropenie, wat consistent is met het veiligheidsprofiel van Vistide.

Het merendeel van de oculaire bijwerkingen was geassocieerd met intraoculaire toediening van Vistide. Daarnaast zijn ernstig erytheem, pijnlijke erosies en nefrotoxiciteit gemeld na topisch aanbrengen van Vistide, na herformulering als crème of zalf.

De meldingen van nefrotoxiciteit na topische toediening van Vistide wijzen erop dat het topisch aanbrengen van Vistide niet voorkomt dat een patiënt systemische toxiciteiten geassocieerd met het product ondervindt.

Geen of te weinig therapeutisch effect is ook vaak gemeld voor patiënten die Vistide kregen voor niet-goedgekeurde indicaties of toedieningswegen. In sommige gevallen, waaronder de behandeling van ernstige en potentieel levensbedreigende aandoeningen, was het ontbreken van of tekort aan effect dodelijk.

Samenvattend is het baten/risico-profiel van Vistide bij de behandeling van andere ziekten dan CMV-retinitis bij volwassenen met aids niet vastgesteld.

De Samenvatting van de Productkenmerken (SKP) en de bijsluiter van Vistide zijn bijgewerkt om de aandacht van zorgverstrekkers te vestigen op de goedgekeurde indicatie. Belangrijke informatie betreffende de veiligheid uit de Samenvatting van de Productkenmerken van Vistide is in Bijlage I van deze brief toegevoegd.

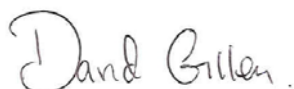
### **Oproep voor meldingen:**

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van Vistide te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik met behulp van de « **gele fiche** » beschikbaar via het Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium en drie maal per jaar via de Folia Pharmacotherapeutica. Deze melding kan gebeuren per post naar het adres FAGG - BCGH – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per email: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) (een elektronische versie van de gele fiche is beschikbaar via [www.fagg.be](http://www.fagg.be)).

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  
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 (SKP):**

#### **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  $\leq 55$  ml/min) of  $\geq 2+$  proteïnurie ( $\geq 100$  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 tenofovir-disoproxilfumaraat bevatten vanwege het risico op Fanconi syndroom (zie rubriek 4.5 van de SKP).

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 SKP).

### **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.