



## **Schreiben an medizinische Fachkreise zu schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Off-Label-Anwendung von Vistide®**

12. Januar 2011

Sehr geehrte Damen und Herren,

### **Zusammenfassung**

- Vistide® ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt und darf nicht auf andere Weise, einschließlich intraokularer Injektion oder topischer Anwendung, verabreicht werden.
- Eine erhöhte Anzahl von Nebenwirkungen steht mit der Off-Label-Anwendung in Zusammenhang.
- Zunehmend wurde der Gebrauch von Vistide® außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets und/oder der zugelassenen Art der Anwendung beobachtet.
- Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vistide® bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS sind nicht belegt.

### **Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken**

Gilead Sciences und die Europäische Arzneimittel-Agentur möchten Sie daran erinnern, dass Vistide® (Wirkstoff: Cidofovir) in der Europäischen Union nur zur Behandlung der Cytomegalievirus-Retinitis (CMV-Retinitis) bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) und ohne renale Dysfunktion zugelassen ist.

In Meldungen nach der Markteinführung wurde ein zunehmender Gebrauch von Vistide® außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets und/oder der zugelassenen Art der Anwendung beobachtet, einschließlich der Anwendung bei einer Reihe von potenziell lebensbedrohlichen Virusinfektionen.

Im Zeitraum zwischen dem 23. April 2009 und dem 22. April 2010 betrafen 87 % der 46 beim Unternehmen eingegangenen Meldungen zu unerwünschten Ereignissen die Anwendung von Vistide® entweder außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets oder der zugelassenen Art der Anwendung.

Die häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die für Vistide® in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten und Arten der Anwendung gemeldet wurden, waren Nephrotoxizität, toxische Wirkungen am Auge und Neutropenie, was dem Sicherheitsprofil von Vistide® entspricht.

Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse am Auge hingen mit einer intraokularen Injektion von Vistide<sup>®</sup> zusammen. Zudem wurden nach topischer Anwendung von Vistide<sup>®</sup> in einer Darreichungsform als Creme oder Salbe schwere Erytheme, schmerzhafte Erosionen und Nephrotoxizität gemeldet.

Die Meldungen über Nephrotoxizität nach topischer Anwendung von Vistide<sup>®</sup> weisen darauf hin, dass lokale Anwendung die mit dem Arzneimittel verbundene systemische Toxizität nicht verhindert.

Bei Patienten, die Vistide<sup>®</sup> außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets oder der zugelassenen Art der Anwendung erhielten, wurde zudem häufig über eine mangelnde therapeutische Wirkung berichtet. In einigen Fällen, einschließlich der Behandlung schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlicher Erkrankungen, führte die mangelnde Wirkung zu einem tödlichen Ausgang.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Vistide<sup>®</sup> bei der Behandlung anderer Erkrankungen als der CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS nicht belegt ist.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und die Gebrauchsinformation wurden aktualisiert, um die medizinischen Fachkreise an das zugelassene Anwendungsgebiet zu erinnern. Die Anlage I zu diesem Schreiben enthält wichtige Informationen zum Sicherheitsprofil von Vistide<sup>®</sup> aus der aktualisierten Fachinformation.

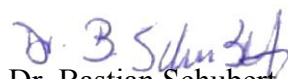
#### **Aufforderung zur Meldung**

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit Vistide<sup>®</sup> an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Fax-Nr.: 0228/207-5207, oder elektronisch über das Internet [www.bfarm.de/Pharmakovigilanz/](http://www.bfarm.de/Pharmakovigilanz/) Formulare, oder an die Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, Email: [drugsafetygermany@gilead.com](mailto:drugsafetygermany@gilead.com).

Wenn Sie weitere Informationen benötigen oder ein vollständiges Exemplar der aktuellen Fachinformation zu Vistide<sup>®</sup> wünschen, wenden Sie sich bitte an die Gilead Sciences GmbH, Fraunhoferstraße 17, 82152 Martinsried, Tel.-Nr.: 089/899890-0.

Mit freundlichen Grüßen

  
Dr. Rudolf Ertl  
General Manager  
Gilead Sciences GmbH

  
Dr. Bastian Schubert  
Stufenplanbeauftragter  
Gilead Sciences GmbH

## Anhang I

### Wichtige Informationen zum Sicherheitsprofil von Vistide<sup>®</sup>, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben sind, umfassen:

#### **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vistide ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt und darf nicht auf andere Weise, einschließlich intraokularer Injektion oder topischer Anwendung, verabreicht werden. Vistide darf nur in Venen mit entsprechendem Blutfluss infundiert werden, um eine rasche Verdünnung und Verteilung zu ermöglichen.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vistide bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS sind nicht belegt.

#### Niereninsuffizienz/Hämodialyse

Eine Vistide-Therapie darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $\leq 55$  ml/min oder  $\geq 2+$  Proteinurie ( $\geq 100$  mg/dl) nicht durchgeführt werden, da die optimalen Initial- und Erhaltungsdosen für Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz nicht bekannt sind. In diesen Fällen sind die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Cidofovir nicht nachgewiesen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine High-flux-Hämodialyse den Serumspiegel von Cidofovir um etwa 75% verringert. Der Anteil einer Dosis, der durch Hämodialyse eliminiert wird, beläuft sich auf 51,9% ( $\pm 11,0\%$ ).

#### Nephrotoxizität

Die wichtigste dosislimitierende Toxizität von Cidofovir ist seine dosisabhängige Nephrotoxizität (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die andere, bekanntermaßen potenziell nephrotoxische Wirkstoffe erhalten (z. B. Tenofovir, Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Pentamidin i. v., Adefovir und Vancomycin), wurde die Unbedenklichkeit von Cidofovir nicht untersucht.

Vistide darf wegen des Risikos eines Fanconi-Syndroms nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxilfumarat enthalten, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Es wird empfohlen, andere potenziell nephrotoxische Wirkstoffe mindestens 7 Tage vor der Anwendung von Cidofovir abzusetzen.

Bei Patienten, die ohne eine Begleittherapie mit Probenecid mit 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg oder 10 mg/kg Cidofovir behandelt wurden, entwickelten sich Anzeichen einer Schädigung proximaler Tubuluszellen mit Glukosurie, Verringerung des Serumphosphats, der Harnsäure und des Bicarbonats und Erhöhung des Serumkreatininwerts. Bei einigen Patienten waren die Anzeichen für Nephrotoxizität teilweise reversibel. Eine begleitende Gabe von Probenecid ist notwendig, um die ausgeprägte Nephrotoxizität von Cidofovir so weit zu vermindern, dass es zu einem vertretbaren Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Behandlung mit Cidofovir kommt.

#### Unerwünschte Wirkungen am Auge

Patienten, die Cidofovir erhalten, muss geraten werden, regelmäßige ophthalmologische Nachuntersuchungen im Hinblick auf ein mögliches Auftreten von Uveitis/Iritis und okularer Hypotonie durchführen zu lassen. Bei Auftreten von Uveitis/Iritis muss Cidofovir abgesetzt werden, wenn die Erkrankung nicht auf die Behandlung mit einem topisch angewendeten Corticosteroid anspricht, der Zustand sich verschlechtert oder wenn eine Iritis/Uveitis erneut nach erfolgreicher Behandlung auftritt.

#### Sonstiges

Cidofovir muss als potenzielles Karzinogen für den Menschen angesehen werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

#### **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

Es liegen Meldungen nach der Markteinführung über Fälle von Nierenversagen (und zusätzlichen Ereignissen, die möglicherweise durch Nierenversagen hervorgerufen wurden, wie z. B. Kreatinin-Anstieg, Proteinurie, Glykosurie) vor, von denen einige tödlich verliefen. Fälle von akutem Nierenversagen nach nur ein oder zwei Dosen Cidofovir wurden berichtet.