

## **Suora ilmoitus hoitoalan ammattilaisille Vistiden hyväksymättömän (off-label) käytön aiheuttamista vakavista haittavaikutuksista**

12.1.2011

Arvoisa lääkäri,

### **Yhteenveto**

- Vistiden valmistemuoto sopii ainoastaan laskimoinfuusioon, eikä sitä saa annostella muilla keinoin, mukaan lukien injisoimalla silmän sisään, tai topikaalisesti.
- Hyväksymättömään käyttöön liittyy suurentunut haittavaikutusten määrä.
- Vistiden käyttö hyväksymättömiin käyttöaiheisiin ja/tai hyväksymättömien antoreittien kautta on lisääntynyt.
- Vistiden turvallisuutta ja tehoa muiden sairauksien kuin aikuisten AIDS-potilaiden CMV-retiniitin hoidossa ei ole osoitettu.

### **Lisätietoa turvallisuusseikoista**

Gilead Sciences ja Euroopan lääkevirasto haluavat muistuttaa, että Euroopan unionissa Vistide (sidofoviiri) on hyväksytty käytettäväksi vain sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoitoon aikuisilla, joilla on hankinnainen immuunikato-oireyhtymä (AIDS) mutta ei munuaisten toimintahäiriöitä.

Myyntiluvan saamisen jälkeisissä raporteissa on todettu Vistiden käytön lisääntymistä hyväksymättömissä käyttöaiheissa ja/tai hyväksymättömien antoreittien kautta sekä käyttöä lukuisissa mahdollisesti henkeä uhkaavissa virusinfektioissa.

23. huhtikuuta 2009 ja 22. huhtikuuta 2010 välisenä aikana 87 % yhtiön vastaanottamista ilmoitetuista 46 haittavaikutusraportista liittyi Vistiden käyttöön joko hyväksymättömässä käyttöaiheessa tai käyttöön hyväksymättömän antoreitin kautta.

Yleisimmät ja vakavimmat haittavaikutukset, joita on raportoitu Vistiden hyväksymättömiin käyttöaiheisiin ja antoreitteihin liittyen, ovat munuaistoksisuus, silmätoksisuus ja neutropenia, mikä vastaa Vistiden turvallisuusprofiilia.

Suurin osa silmähaittavaikutuksista liittyi Vistiden silmänsisäiseen annosteluun. Lisäksi on raportoitu vaikeaa eryteemaa, kivuliaita eroosioita ja munuaistoksisuutta käytettäessä Vistideä topikaalisesti, emulsiovoiteena tai salvana.



Raportit munuaistoksisuudesta topikaalisen Vistide-annostelun jälkeen viittaavat siihen, ettei Vistiden topikaalinen annostelu estä lääkevalmisteen käyttöön liittyvän systeemisen toksisuuden ilmenemistä potilaissa.

Hoitotehon puuttumista raportoitiin myös usein potilailla, jotka saivat Vistideä hyväksymättömiin käyttöaiheisiin tai hyväksymättömiä antoreittejä. Joissakin tapauksissa, joissa hoidettiin vakavia ja mahdollisesti henkeä uhkaavia tiloja, tehon puuttuminen aiheutti kuoleman.

Yhteenvedona: Vistiden hyöty/haitta –suhdetta muiden sairauksien kuin CMV-retiniitin hoidossa aikuisilla AIDS-potilailla ei ole osoitettu.

Vistiden valmisteyhteenveto ja pakkausseloste on päivitetty muistuttamaan hoitoalan ammattilaisia hyväksytyistä käyttöaiheista. Tärkeitä turvallisuustietoja Vistiden valmisteyhteenvedosta on tämän kirjeen Liitteessä I.

#### **Ilmoituspyyntö:**

Kaikki epäillyt Vistiden haittavaikutukset tulee ilmoittaa Gileadille ja/tai Fimealle kansallisen ilmoitusmenettelyn mukaisesti kuten alla on kuvattu.

Lääkkeen haittavaikutusilmoituksen tekemiseen suositellaan käytettäväksi Fimean verkkosivuilla ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)) olevaa sähköistä lomaketta tai tulostettavissa olevaa pdf-lomaketta tai tarkoitusta varten painettua lomaketta ”Ilmoitus epäilystä lääkkeen haittavaikutuksesta” (nro 720).

Lisätietoja tai ajantasaiset täydelliset Vistiden valmisteyhteenvedot antaa:

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

Kunnioittaen

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

## Liite I

**Tärkeitä Vistiden liittyviä turvallisuustietoja, jotka on kuvattu valmisteyhteenvedossa, ovat:**

### **Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vistiden valmistemuoto sopii ainoastaan laskimoinfuusioon, eikä sitä saa annostella muilla keinoin, mukaan lukien injisoimalla silmän sisään, tai topikaalisesti. Vistideä saa infusoida vain sellaisiin laskimoihin, joissa verenvirtaus on riittävä lääkkeen laimenemiseksi ja jakautumiseksi nopeasti.

Vistiden turvallisuutta ja tehoa muiden sairauksien kuin aikuisten AIDS-potilaiden CMV-retiniitin hoidossa ei ole osoitettu.

#### Munuaisten vajaatoiminta/Hemodialyysi

Vistide-hoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 55$  ml/min tai jolla on  $\geq 2+$  proteinuria ( $\geq 100$  mg/dl), koska ei tiedetä, mikä olisi optimaalinen aloitus- ja ylläpitoannos potilaalle, jonka munuaisten toiminta on heikentynyt keskivaikeasti tai vaikeasti. Sidofoviirin tehoa ja turvallisuutta tällaisissa tiloissa ei ole vahvistettu.

Suurivirtauksisen hemodialyysin on osoitettu pienentävän seerumin sidofoviiripitoisuutta noin 75 %. Hemodialyysissä poistuva annosfraktio on  $51,9 \pm 11,0$  %.

#### Munuaistoksisuus

Tärkein annosta rajoittava toksisuus, joka sidofoviirin antoon liittyy, on annoksesta riippuvainen munuaistoksisuus (ks. kohta 4.8). Sidofoviirin turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, jotka saavat muita tunnettuja mahdollisesti munuaistoksisia lääkkeitä (esim. tenofoviiri, aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, laskimonsisäinen pentamidiini, adefoviiri ja vankomysiini).

Vistideä ei saa antaa samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa Fanconin oireyhtymän riskin vuoksi (ks. kohta 4.5 valmisteyhteenvedosta).

Mahdollisesti munuaistoksisten lääkkeiden anto suositellaan lopetettavaksi vähintään 7 päivää ennen sidofoviirihoidon aloittamista.

Potilailla, jotka saivat 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg tai 10 mg/kg sidofoviiriä ilman samanaikaista probenesidiä, ilmeni proksimaalisten tubulusten soluvaurioon viittaavia löydöksiä, mukaan lukien glukosuriaa, seerumin fosfaatti-, virtsahappo- ja bikarbonaattipitoisuuksien pienenemistä sekä seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemistä. Munuaistoksisuuden merkit olivat joillakin potilailla osittain korjaantuvia. Probenesidin samanaikainen anto on välttämätöntä sidofoviirin merkittävän munuaistoksisuuden vähentämiseksi siinä määrin, että sidofoviirihoidon hyöty-/riskitasapaino on hyväksyttävä.

### Silmätapahtumat

Sidofoviiriä saavaa potilasta on kehoitettava käymään säännöllisesti silmätutkimuksissa, jotta mahdollisesti ilmenevä uveiitti/iriitti ja silmän hypotonia havaitaan. Jos uveiittia/iriittiä ilmenee, sidofoviirihoito on lopetettava siinä tapauksessa, että potilas ei vastaa paikalliseen kortikosteroidihoitoon, potilaan tila pahenee tai iriitti/uveiitti uusiutuu tuloksellisen hoidon jälkeen.

### Muuta

Sidofoviiriä olisi pidettävä ihmiselle mahdollisesti karsinogeenisenä (ks. kohta 5.3 valmisteyhteenvedosta).

### **Kohta 4.8 Haittavaikutukset**

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa (sekä siitä mahdollisesti johtuvia tapahtumia, kuten suurentunut veren kreatiniini, proteinuria, glukosuria), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu jo yhden tai kahden sidofoviiriannoksen jälkeen.