

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE  
AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL  
FARMACO (AIFA)**

**Comunicazione diretta agli operatori sanitari relativa a reazioni avverse gravi  
conseguenti all'uso fuori indicazione di Vistide (cidofovir)**

12 gennaio 2011

Gentile operatore sanitario,

**Riassunto**

- Vistide deve essere usato solamente per infusione endovenosa e non deve essere somministrato mediante altre vie, inclusa l'iniezione endo-oculare o la via topica.
- All'uso fuori indicazione è associato un aumento del numero di reazioni avverse.
- Si è verificato un aumento dell'uso di Vistide in indicazioni e/o mediante vie di somministrazione non approvate.
- La sicurezza d'impiego e l'efficacia di Vistide non sono state dimostrate in malattie diverse dalla retinite da CMV negli adulti con AIDS.

**Ulteriori informazioni sulla problematica di sicurezza**

Gilead Sciences e l'Agenzia Europea dei Medicinali Le scrivono per ricordarLe che, nell'Unione Europea, Vistide (cidofovir) è approvato esclusivamente per il trattamento della retinite da citomegalovirus (CMV) negli adulti con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e senza disfunzioni renali.

Dai Rapporti post-commercializzazione è emerso un aumento dell'uso di Vistide in indicazioni e/o mediante vie di somministrazione non approvate, incluso l'impiego in alcune infezioni virali potenzialmente mortali.

Durante il periodo compreso tra il 23 aprile 2009 e il 22 aprile 2010, l'87% dei 46 eventi avversi riferiti all'azienda ha coinvolto l'uso di Vistide o in un'indicazione non approvata o mediante una via di somministrazione non approvata.

Le reazioni avverse più frequenti e più gravi riferite in associazione all'uso fuori indicazione e mediante vie di somministrazione non approvate di Vistide sono state nefrotossicità, tossicità oculare e neutropenia, coerenti con il profilo di sicurezza di Vistide.

La maggior parte degli eventi avversi oculari era associata alla somministrazione endo-oculare di Vistide. Sono stati riferiti inoltre eritema grave, erosioni dolorose e nefrotossicità in seguito ad applicazione topica di Vistide, riformulato in crema o unguento.

La registrazione di casi di nefrotossicità in seguito a somministrazione topica di Vistide suggerisce che l'applicazione topica di Vistide non impedisce il verificarsi di effetti tossici sistemici associati al prodotto.

Nei pazienti che assumevano Vistide fuori indicazione o mediante vie di somministrazione non approvate è stata frequentemente riferita anche mancanza di efficacia terapeutica del medicinale. In alcuni casi, che prevedevano il trattamento di condizioni gravi e potenzialmente mortali, la mancanza di efficacia si è rivelata fatale.

Riassumendo, il profilo rischio-beneficio di Vistide nel trattamento di malattie diverse dalla retinite da CMV negli adulti con AIDS non è stabilito.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il foglio illustrativo di Vistide sono stati aggiornati per ricordare agli operatori sanitari l'indicazione approvata. Importanti informazioni sulla sicurezza tratte dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Vistide sono allegate alla presente Nota Informativa Importante (Allegato I).

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni d'impiego.**

**La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**



## Allegato I

### **Importanti informazioni sulla sicurezza associate a Vistide e incluse nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP):**

#### **Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Vistide deve essere usato solamente per infusione endovenosa e non deve essere somministrato mediante altre vie, inclusa l'iniezione endo-oculare o la via topica. L'infusione del farmaco deve essere praticata solamente in vene con adeguato flusso ematico che consenta una rapida diluizione e distribuzione.

#### **La sicurezza d'impiego e l'efficacia di Vistide non sono state dimostrate in malattie diverse dalla retinite da CMV negli adulti con AIDS.**

##### Insufficienza renale/emodialisi

Il trattamento con Vistide non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina  $\leq 55$  ml/min o con proteinuria  $\geq 2+$  ( $\geq 100$  mg/dl) perché non si conoscono i dosaggi ottimali per la terapia d'attacco e di mantenimento nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave. L'efficacia e la sicurezza di cidofovir in queste condizioni non sono state stabilite.

È stato osservato che l'emodialisi ad alto flusso riduce i livelli sierici di cidofovir di circa il 75%. La frazione della dose estratta durante l'emodialisi è pari a  $51,9 \pm 11,0\%$ .

##### Nefrotossicità

La nefrotossicità dose-dipendente è la principale tossicità dose-limitante correlata alla somministrazione di cidofovir (vedere paragrafo 4.8). La sicurezza di cidofovir non è stata valutata in pazienti in trattamento con altri agenti noti per essere potenzialmente nefrotossici (ad es. tenofovir, aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, pentamidina per via endovenosa, adefovir e vancomicina).

Vistide non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali che contengono tenofovir disoproxil fumarato per il rischio di sindrome di Fanconi (vedere paragrafo 4.5 del RCP).

Si raccomanda di interrompere la somministrazione degli agenti potenzialmente nefrotossici almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con cidofovir.

I pazienti in trattamento alla dose di 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg o 10 mg/kg che non assumevano contemporaneamente probenecid hanno sviluppato evidenze di danni a carico delle cellule tubulari prossimali, inclusa glicosuria, e riduzioni della fosfatasi sierica, acido urico e bicarbonato, ed aumenti della creatinina sierica. I segni di nefrotossicità sono stati parzialmente reversibili in alcuni pazienti. L'uso concomitante di probenecid è essenziale per ridurre la nefrotossicità pronunciata di cidofovir in modo tale da ottenere una terapia a base di cidofovir con rapporto rischio/beneficio accettabile.

### Eventi oculari

Ai pazienti in trattamento con cidofovir devono essere richiesti esami oftalmologici di follow-up su base regolare per la possibile comparsa di uveite/irite e ipotonia oculare. In caso di uveite/irite la somministrazione di cidofovir deve essere interrotta se non si ottiene risposta al trattamento con corticosteroidi somministrati per via topica, oppure se le condizioni peggiorano o se dopo un trattamento con risultati positivi, si ripresenta irite/uveite.

### Altre precauzioni

Cidofovir deve essere considerato potenzialmente cancerogeno nell'uomo (vedere paragrafo 5.3 del RCP).

### **Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati**

Nel corso della sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di insufficienza renale (oltre ad eventi possibilmente causati dall'insufficienza renale, ad es. aumento della creatinina, proteinuria, glicosuria), alcuni dei quali fatali. Sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta dopo solo una o due dosi di cidofovir.