

Paris, le 12 janvier 2011

Lettre d'information destinée aux professionnels de santé concernant la survenue d'effets indésirables graves liés à une utilisation hors-AMM de Vistide

Cher confrère,

Pour Résumer

- Vistide est formulé uniquement pour une administration en perfusion intraveineuse et aucun autre mode d'administration ne doit être utilisé, y compris une administration en injection intraoculaire ou en application locale.
- Une augmentation du nombre des effets indésirables est associée à l'utilisation hors-AMM de Vistide.
- Une augmentation de l'utilisation de Vistide dans des indications et/ou par des voies d'administration non approuvées a été constatée.
- La sécurité d'emploi et l'efficacité de Vistide n'ont pas été démontrées pour le traitement d'autres maladies que la rétinite à CMV chez les adultes atteints de SIDA.

Informations complémentaires sur la sécurité d'emploi

Gilead Sciences et l'Agence Européenne du Médicament vous adressent cette lettre pour vous rappeler que, dans l'Union européenne, Vistide (cidofovir) est uniquement approuvé dans le traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ne présentant pas d'insuffisance rénale.

Une augmentation de l'utilisation de Vistide dans des indications et/ou par des voies d'administration non approuvées, y compris dans le traitement d'un certain nombre d'infections virales pouvant menacer le pronostic vital, a été constatée depuis sa commercialisation.

Entre le 23 avril 2009 et le 22 avril 2010, 87 % des 46 déclarations d'effets indésirables reçues par Gilead Sciences impliquaient l'utilisation de Vistide soit dans une indication non approuvée, soit par une voie d'administration non approuvée.

Les effets indésirables les plus fréquents et les plus graves rapportés lors de l'utilisation hors-AMM de Vistide ont été une toxicité rénale, une toxicité oculaire et une neutropénie, ce qui est cohérent avec le profil de sécurité de Vistide.

La majorité des effets indésirables oculaires était associée à une administration intraoculaire de Vistide. De plus, des érythèmes sévères, des lésions érosives douloureuses et une toxicité rénale ont été rapportés suite à l'application locale de Vistide, après que le produit ait été reformulé sous forme de crème ou de pommade.

Les déclarations de toxicité rénale suite à l'application locale de Vistide suggèrent qu'une application locale ne protège pas le patient des risques de toxicité systémique associés au produit.

Un manque d'efficacité thérapeutique a également été fréquemment rapporté chez les patients recevant Vistide dans une indication ou par une voie d'administration non approuvées. Dans quelques cas, impliquant le traitement d'une pathologie grave et pouvant menacer le pronostic vital, le manque d'efficacité a été fatal.

En résumé, le rapport bénéfices/risques de Vistide pour le traitement de maladies autres que la rétinite à CMV chez les adultes atteints de SIDA n'est pas établi.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice de Vistide ont été mis à jour afin de rappeler l'indication approuvée aux professionnels de santé. Les informations importantes sur la sécurité d'emploi contenues dans le résumé des caractéristiques du produit de Vistide sont reprises dans l'Annexe I de ce courrier.

.../...

Notification des effets indésirables :

Tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l’Afssaps : www.afssaps.sante.fr, ou dans le dictionnaire VIDAL).

Pour toute information supplémentaire ou pour obtenir un exemplaire complet du RCP de Vistide, vous pouvez contacter le département Information Médicale de Gilead Sciences France :

Tél: +33 (0)1 42 73 70 70
E-mail: FRMed.Info@gilead.com

Veuillez agréer, Cher confrère, l’expression de notre considération distinguée.

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

Isabelle Hoche
Pharmacien Responsable
Gilead Sciences France

Annexe I

Les informations importantes relatives à la sécurité d'emploi de Vistide et décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) comprennent :

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Vistide est formulé uniquement pour une administration en perfusion intraveineuse et aucun autre mode d'administration ne doit être utilisé, y compris une administration en injection intraoculaire ou en application locale. Vistide doit être perfusé uniquement dans des veines ayant une circulation sanguine satisfaisante pour permettre une dilution et une distribution rapides.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Vistide n'ont pas été démontrées pour le traitement d'autres maladies que la rétinite à CMV chez les adultes atteints de SIDA.

Insuffisance rénale/hémodialyse

Le traitement par Vistide ne doit pas être débuté chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 55 ml/min ou une protéinurie $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), étant donné que les doses optimales de traitement d'induction et d'entretien pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère ne sont pas connues. L'efficacité et la sécurité d'emploi du cidofovir n'ont pas été établies chez ces patients.

L'hémodialyse à haut flux a réduit les concentrations sériques de cidofovir d'environ 75 %. La fraction de dose extraite durant l'hémodialyse est de $51,9 \pm 11,0$ %.

Néphrotoxicité

Une néphrotoxicité dose-dépendante est le principal effet toxique limitant la dose de cidofovir administrée (voir rubrique 4.8). La sécurité d'emploi du cidofovir n'a pas été évaluée chez les patients recevant d'autres agents connus comme potentiellement néphrotoxiques (par ex. ténofovir, aminosides, amphotéricine B, foscarnet, pentamidine administré par voie intraveineuse, adéfovir et vancomycine).

Vistide ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil en raison du risque de syndrome de Fanconi (voir rubrique 4.5 du RCP).

Il est recommandé d'arrêter l'administration d'agents potentiellement néphrotoxiques au moins 7 jours avant le début du traitement par le cidofovir.

.../...

Annexe I (suite)

Des patients recevant 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ou 10 mg/kg sans administration concomitante de probénécide ont développé des signes de lésions tubulaires proximales, notamment glycosurie, diminution des taux sériques de phosphate, d'acide urique et de bicarbonate, et élévation de la créatinine sérique. Les signes de néphrotoxicité ont été partiellement réversibles chez certains patients. L'administration concomitante de probénécide est indispensable pour réduire la néphrotoxicité marquée du cidofovir à un niveau auquel le rapport bénéfice/risque d'un traitement par cidofovir est acceptable.

Evénements oculaires

Il doit être conseillé aux patients recevant du cidofovir de faire régulièrement des suivis ophtalmologiques en raison d'une possible apparition d'uvéite/iritis et d'hypotonie oculaire. En cas d'uvéite/iritis, le cidofovir doit être arrêté si les symptômes ne disparaissent pas avec un traitement local par des corticostéroïdes, si les symptômes s'aggravent ou si l'iritis/uvéite réapparaît après un traitement local efficace.

Autres

Le cidofovir doit être considéré comme potentiellement carcinogène chez l'homme (voir rubrique 5.3 du RCP).

Rubrique 4.8 Effets indésirables

Des cas d'insuffisance rénale (ainsi que des événements pouvant être dus à une insuffisance rénale, par exemple augmentation de la créatininémie, protéinurie, glycosurie) ont été rapportés lors de la surveillance après la mise sur le marché, dont certains avec une évolution fatale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés après seulement une ou deux doses de cidofovir.