

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vitravene 6,6 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstichflasche enthält 1,65 mg Fomivirsen-Natrium (6,6 mg/ml)
Hilfsstoffe, siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur lokalen Behandlung der Cytomegalie-Virus-(CMV)-Retinitis bei Patienten mit einem erworbenen Immunschwäche-Syndrom (AIDS).

Bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen sollte Fomivirsen nur dann angewendet werden, wenn eine andere Therapie wirkungslos war oder als ungeeignet betrachtet wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Vitravene sollte durch Ophthalmologen erfolgen, die Erfahrung mit intravitrealen Injektionen haben.

Vitravene darf nur intravitreal injiziert werden. Vor der Behandlung ist das erkrankte Auge mit einem Standard-Lokalanästhetikum und einem antimikrobiellen Mittel vorzubereiten. Die Behandlung mit Fomivirsen umfasst eine Initial- und eine Erhaltungsphase. Die Dosis für jede Phase ist vom Vorbehandlungsstatus der CMV-Retinitis (CMVR) abhängig. Im Fall einer neu diagnostizierten Erkrankung beträgt die empfohlene Dosierung 165 µg/Auge (0,025 ml). Bei einer vorbehandelten Erkrankung wird eine Dosis von 330 µg/Auge (0,05 ml) empfohlen.

Wenn es zu einer schweren intraokulären Entzündung kommt, wird empfohlen, die Vitravene-Therapie bis zur Besserung der Entzündung auszusetzen.

Neu diagnostizierte Erkrankung

In der Initialphase des Dosierungsschemas sollten drei aufeinanderfolgende, wöchentliche intravitreale Injektionen von 165 µg/Auge (0,025 ml) verabreicht werden. Anschließend sollte als Erhaltungsbehandlung alle 2 Wochen eine intravitreale Injektion von 165 µg gegeben werden.

Vorbehandelte Erkrankung

Als Initialphase des Dosierungsschemas sollte zweimal im Abstand von zwei Wochen eine intravitreale Injektion von 330 µg/Auge (0,05 ml) gegeben werden. Zur Erhaltungsbehandlung wird die Verabreichung einer intravitrealen Injektion von 330 µg einmal alle 4 Wochen empfohlen.

Anwendung bei Kindern

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Fomivirsen zur Behandlung der CMV-Erkrankung bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren ist nicht untersucht worden.

Anwendung bei älteren Menschen

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Fomivirsen zur Behandlung der CMV-Erkrankung bei Patienten im Alter von über 60 Jahren ist nicht untersucht worden.

Injektionsverfahren

- a. Den Bulbus des erkrankten Auges mit einem Stieltupfer stabilisieren.
- b. Entweder 0,025 ml (165 µg) oder 0,05 ml (330 µg) Vitravene 3,5 bis 4,0 mm hinter dem Limbus unter Vermeidung des horizontalen Meridians langsam injizieren.
- c. Auf die Mitte des Augapfels zielen und die Nadel vollständig einführen, bevor das Arzneimittel injiziert wird.
- d. Während des Herausziehens der Nadel mit dem Stieltupfer Druck auf die Injektionsstelle ausüben, um das Austreten von Kammerwasser zu reduzieren.

Nach der Injektion empfohlene Maßnahmen

Lichtwahrnehmung und Perfusion der Sehnervpapille sollten mittels Ophthalmoskopie kontrolliert werden. Sollten die Perfusion nicht vollständig und der Augeninnendruck erhöht sein, ist eine Vorderkammerpunktion in Betracht zu ziehen. Eine regelmäßige Nachsorge zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Ansprechens auf die Behandlung sollte entsprechend dem Zustand des Patienten in angemessenen Abständen erfolgen.

Eine lokale Entzündung post injectionem läßt sich durch lokal angewandte Entzündungshemmer unter Kontrolle halten.

4.3 Gegenanzeigen

Vitravene ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Fomivirsen oder gegenüber einem der Hilfsstoffe kontraindiziert. Es ist auch in Situationen kontraindiziert, in denen intravitreale Injektionen vermieden werden sollten, z. B. im Fall einer Infektion des äußeren Auges.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fomivirsen ist eine lokale Therapie, die auf das behandelte Auge beschränkt ist. Bei AIDS-Patienten mit einer CMV-Retinitis in einem Auge besteht ein erhöhtes Risiko der Erkrankung des anderen Auges; dieses muß daher sorgfältig überwacht werden. Darüber hinaus muß der Patient auf das Vorliegen extraokulärer CMV untersucht und gegebenenfalls eine systemische Behandlung eingeleitet werden.

Wie jede intraokuläre Behandlung ist der Injektionsvorgang mit gewissen Risiken verbunden. Hierbei kann es sich um Glaskörperblutung, Netzhautablösung, Endophthalmitis, Uveitis und Katarakt-Bildung handeln.

Der Augeninnendruck sollte bei jeder Visite kontrolliert werden; eventuelle anhaltende Erhöhungen des Augeninnendrucks sollten mit Glaukommitteln behandelt werden.

Die Diagnose der CMV-Retinitis sollte mittels indirekter Ophthalmoskopie durch einen Ophthalmologen erfolgen. Andere, bei der Differentialdiagnose der CMV-Retinitis zu berücksichtigende Erkrankungen sind Augeninfektionen, die durch Syphilis, Candidiasis, Toxoplasmose, Histoplasmose, Herpes-simplex- und Varicella-zoster-Viren verursacht sind, sowie Netzhautnarben und Cotton-wool-Herde, die alle ein retinales Erscheinungsbild ähnlich der CMV-Retinitis verursachen können. Aus diesem Grund ist es wichtig, daß die Diagnose durch einen Augenarzt gestellt wird, der mit der Netzhautmanifestation dieser Erkrankung vertraut ist.

Die Behandlung mit Fomivirsen führt nicht zur Heilung der CMV-Retinitis; um sicherzustellen, daß die Erkrankung unter Kontrolle bleibt, sind die Patienten regelmäßig zu untersuchen. Bei Patienten mit einer das Augenlicht bedrohenden Erkrankung sind häufigere Kontrollen erforderlich.

Aufgrund des Risikos einer erhöhten Anfälligkeit für entzündliche Ereignisse wird Fomivirsen nicht für Patienten empfohlen, die kurz zuvor (2-4 Wochen) mit intravenös oder intravitreal verabreichtem Cidofovir behandelt wurden.

Es liegen keine Erfahrungen mit Fomivirsen als primäre Therapie bei Patienten mit fortgeschrittener (Zone 1) CMVR vor.

Die Patienten sollten regelmäßig auf Gesichtsfeldveränderungen untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen zwischen Fomivirsen und anderen Substanzen sind beim Menschen nicht untersucht worden. Die Ergebnisse von *In-vitro*-Tests haben gezeigt, daß die antivirale Wirkung von Fomivirsen gegen das humane CMV einen additiven Effekt auf Ganciclovir und Foscarnet hat. Zidovudine oder Zalcitabine, zwei Arzneimittel, die AIDS-Patienten häufig verordnet werden, verursachten keine Hemmung der Fomivirsen-Wirkung gegen das humane CMV.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien am Tier sind mit Fomivirsen nicht durchgeführt worden. Es ist auch nicht bekannt, ob Fomivirsen bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fötus schädigen oder aber die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob Fomivirsen in die Muttermilch ausgeschieden wird bzw. ob es Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen verursachen kann. Gesundheitsexperten empfehlen, daß HIV-infizierte Frauen ihre Säuglinge unter keinen Umständen stillen sollten, um die Übertragung des HIV zu vermeiden. Studien an schwangeren oder stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Fomivirsen sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nach der intravitrealen Injektion von Fomivirsen kann es bei den Patienten zu vorübergehendem Schleiersehen kommen. Bis zum Abklingen sollten sie weder ein Fahrzeug lenken noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der lokalen intravitrealen Verabreichung von Fomivirsen und des Fehlens einer systemischen Exposition beschränken sich die Nebenwirkungen auf das (die) behandelte(n) Auge(n). Unerwünschte Ereignisse am Auge und ihre Inzidenz stellen sich wie folgt dar:

Häufig ($\geq 5\%$)

165 µg Dosis: anomales Sehen, Entzündung der vorderen Augenkammer, Schleiersehen, Katarakt (grauer Star), Augenschmerzen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Netzhautveränderungen, Glaskörperveränderungen.

330 µg Dosis: anomales Sehen, Entzündung der vorderen Augenkammer, Schleiersehen, Katarakt, Bindehautblutung, Augenschmerzen, Glaskörpertrübungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Netzhautablösung, Netzhautödem, Netzhautblutung, Uveitis, Vitritis.

Häufig ($\geq 1 - < 5\%$)

165 µg Dosis: Bindehautblutung, Konjunktivitis, Hornhautödem, zystoides Makulaödem, Augenreizung, Glaskörpertrübungen, HIV-assoziierte Mikroangiopathie des Auges, Abnahme des peripheren Sehens, Photophobie, Netzhautablösung, Netzhautödem, Netzhautblutung, Tüpfelung des Netzhautpigmentepithels, retinale Gefäßveränderungen, Uveitis, Glaskörperblutung, Vitritis.

330 µg Dosis: Konjunktivitis, konjunktivale Hyperämie, Hornhauttrübung, trockenes Auge, Augenreizung, Ablassung des Auges, Keratitis, Pigmentablagerungen auf der Linse, Sehnervstörungen, Zellgewebsentzündung der Augenhöhle, Photopsie, Netzhautveränderungen, Abnahme der Sehschärfe.

Selten ($< 1\%$)

165 µg Dosis: Blepharitis, Chromatopsie, Farbenblindheit, konjunktivale Hyperämie, Hornhautläsion, Nachtblindheit, Abschwächung des Farbsehens, Endophthalmitis, Augenveränderungen, Hyphaema, Hypotonie, Reaktion an der Injektionsstelle, Tränenröhrchen, Keratitis, Photopsie, Pupillenveränderungen, Netzhautriß, Abnahme der Sehschärfe.

Intraokuläre Entzündung: Die intraokuläre Entzündung (einschließlich Entzündung der vorderen Augenkammer, Uveitis und Vitritis) ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung. Die Entzündung ist nicht dosisabhängig, z. B. wurde eine Entzündung der vorderen Augenkammer in 10% der mit 165 µg behandelten Augen und in 7% der mit 330 µg behandelten Augen beobachtet. Entzündliche Reaktionen treten häufiger während der Initialbehandlung auf.

Veränderungen des Augeninnendrucks: Vorübergehende Erhöhungen des Augeninnendrucks treten mit der gleichen Inzidenz in mit dem 330 µg Dosierungsschema bzw. dem 165 µg Dosierungsschema behandelten Augen auf. Zumeist handelt es sich um einzelne vorübergehende Ereignisse. In den meisten Fällen kehrt der erhöhte Augeninnendruck ohne Behandlung oder bei zeitweiliger Anwendung einer topischen Medikation auf normale Werte zurück.

Netzhautablösungen: Netzhautablösungen sind bei der CMV-Retinitis relativ häufig und treten auch nach intravitrealen Fomivirsen-Injektionen auf. Die Inzidenz von Netzhautablösungen betrug 3,6% in der mit 165 µg behandelten Gruppe und 10% bei Anwendung des 330 µg Dosierungsschemas. Die höhere Rate bei mit 330 µg behandelten Augen war nicht unerwartet, da es sich in diesen Fällen um eine bereits behandelte, refraktäre CMV-Retinitis in Verbindung mit anderen Augenkomplikationen infolge der AIDS-Erkrankung handelte.

Netzhautödeme: Netzhautödeme sind unter beiden Fomivirsen-Dosierungen - 165 µg (4% der Augen) und 330 µg (7% der Augen) - berichtet worden. Des Weiteren ist über zystoide Makulaödeme berichtet worden.

Anormales Sehen: Eine Abnahme der Sehschärfe und eine Abschwächung des Farbsehens sind unabhängig von oder gleichzeitig mit den objektiven Symptomen einer intraokulären Entzündung berichtet worden. Schleiersehen, Photophobie, Photopsie, Glaskörpertrübung und Augenschmerzen werden häufig vor sowie während der Behandlung mit Fomivirsen beobachtet.

In 5 Fällen (7%) ist die Behandlung mit der Dosis von 165 µg aufgrund okulärer Nebenwirkungen abgebrochen worden. 10% der mit 330 µg Fomivirsen behandelten Patienten haben die Therapie aufgrund okulärer Nebenwirkungen abgesetzt.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Fomivirsen erhielt ein Patient mit einer fortgeschrittenen CMV-Retinitis, die auf andere antivirale Medikationen nicht ansprach, versehentlich einmal in beide Augen 990 µg pro Auge. Beidseitig wurde eine Vorderkammerpunktion vorgenommen und das Sehvermögen wiederhergestellt. Die nächste geplante Dosis (eine Woche später) wurde ausgelassen, die CMV-Retinitis des Patienten sprach gut auf die Therapie an. Es wurden keine weiteren Maßnahmen getroffen, die Behandlung des Patienten wurde mit 330 µg fortgesetzt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur intravitrealen Anwendung, ATC-Code: S01 AD.

Wirkungsmechanismus

Fomivirsen ist ein Phosphorothioat-Oligonukleotid, das entwickelt wurde, um die Replikation des humanen Cytomegalie-Virus durch einen Antisense-Mechanismus zu hemmen. Die Nukleotid-Sequenz von Fomivirsen ist komplementär zu einer Sequenz in mRNA-Transkripten der Major Immediate Early Region 2 (IE2) des humanen CMV. Diese Region der mRNA kodiert mehrere, für die Regulierung der viralen Genexpression verantwortliche Proteine, die für die Replikation infektiöser CMV unbedingt notwendig sind. Es wird angenommen, daß die Hemmung der Virusreplikation und IE2-Proteinsynthese *in vitro* aus der Bindung von Fomivirsen an die Ziel-mRNA resultiert. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, daß Non-Antisense-Mechanismen zur gesamten antiviralen Aktivität beitragen könnten.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Die Hemmung des humanen CMV durch Fomivirsen wurde in Assays zur Messung der viralen Antigenproduktion, Plaque-Bildung und des Ertrags an infektiösen Viren nachgewiesen. Fomivirsen hemmt die Virusreplikation sowohl von Laborstämmen vom Wildtyp als auch von klinischen Isolaten des humanen CMV. In menschlichen Fibroblasten-Zelllinien betrug die mediane effektive Hemmkonzentration (EC_{50}) von Fomivirsen in bezug auf die Virusantigenproduktion rund $0,34 \pm 0,25 \mu\text{M}$. Bei Zugrundelegung molarer Konzentrationen war die Wirkstärke von Fomivirsen mindestens 40-mal größer als die von Ganciclovir. In diesen Konzentrationen wurde auch die Virus-induzierte Plaque-Bildung und der Ertrag infektiöser Viren durch Fomivirsen gehemmt. Bei einem EC_{50} -Wert von $0,03 \pm 0,02 \mu\text{M}$ erwies sich Fomivirsen in den Zellen des Netzhautpigmentepithels als ein noch wirkungsvollerer Inhibitor der Replikation des humanen CMV. Die Wirksamkeit von Fomivirsen war in 21 unabhängigen klinischen Virusisolaten gleichbleibend gut; hierunter befanden sich einige Isolate, die gegen einen oder mehrere für die Behandlung der CMV-Retinitis zugelassene DNA-Polymerasehemmer (Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir) resistent waren. Das Fehlen einer Kreuzresistenz mit den DNA-Polymerasehemmern steht im Einklang mit einem alternativen Wirkungsmechanismus. Die antivirale Wirksamkeit von Fomivirsen ist nicht auf die Hemmung zellulärer Prozesse zurückzuführen, da bei Konzentrationen, die bis zu 2 Größenordnungen über der antiviralen EC_{50} ($\geq 50 \mu\text{g/ml}$) lagen, keine Wirkung auf Zellwachstum, Stoffwechsel oder Lebensfähigkeit erkennbar war.

Antivirale Aktivität *in vivo*

Die *In-vivo*-Wirksamkeit gegen humane CMV wurde in kontrollierten klinischen Studien unter Anwendung von Fomivirsen zur Behandlung der CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS bestätigt.

Eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur Evaluation der sofortigen Behandlung im Vergleich zur verzögerten Behandlung mit einer Fomivirsen-Dosis von 165 μg wurde an Patienten mit einer neu diagnostizierten CMV-Retinitis durchgeführt. Die Patienten in der sofort behandelten Gruppe erhielten drei wöchentliche Dosen von 165 μg (Initialbehandlung) und anschließend alle zwei Wochen eine Dosis von 165 μg (Erhaltungsbehandlung). Die Patienten in der verzögert behandelten Gruppe wurden wöchentlich auf eine Progression der Erkrankung untersucht; wenn es zum Fortschreiten kam, konnten diese Patienten Fomivirsen nach dem gleichen Dosierungsplan erhalten wie die sofort behandelte Gruppe. Bei Zugrundelegung der primären Wirksamkeitsparameter (verblindete Bewertung der Fundusphotographien) zeigten die Ergebnisse in der Intent-to-treat-Analyse in der sofort behandelten Gruppe eine mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Retinitis von 71 Tagen gegenüber 13 Tagen in der verzögert behandelten Gruppe.

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie wurde mit einer Fomivirsen-Dosis von 330 μg zum Vergleich von zwei Dosierungsplänen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen CMV-Retinitis durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert einem der beiden Dosierungsschemata zugeordnet: entweder der Verabreichung von drei wöchentlichen Dosen von 330 μg (Initialtherapie), gefolgt von 330 μg (Erhaltungstherapie) alle zwei Wochen, oder der Gabe von zwei Dosen von 330 μg , eine am Tag 1, eine am Tag 15 (Initialtherapie), gefolgt von 330 μg alle vier Wochen (Erhaltungstherapie).

Die Intent-to-treat-Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied der mittleren Zeit bis zur Progression zwischen den Dosierungsschemata auf; die anhand der Fundusphotographie ermittelte, interpolierte mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der CMV-Retinitis betrug mehr als 90 Tage. Überdies wurde zwischen den Patienten, die zu Beginn gleichzeitig orales Ganciclovir einnahmen, und jenen, die keines erhielten, kein Unterschied in bezug auf die Zeit bis zum Fortschreiten der CMV-Retinitis festgestellt.

Resistenz

Durch anhaltenden *In-vitro*-Selektionsdruck war es möglich, einen Klon humaner CMV zu isolieren, der 10-mal weniger empfindlich auf die Hemmung der Replikation reagiert als der ursprüngliche Stamm. Die molekulare Grundlage der Resistenz wurde nicht geklärt; sie ist jedoch nicht auf eine Mutation am mRNA-Zielort zurückzuführen. Da die Selektion eines resistenten Virusstamms möglich war, ist es ebenfalls möglich, daß es bei der klinischen Anwendung zum Auftreten resistenter Stämme kommt.

Kreuzresistenz

Fomivirsen zeigte eine hohe Wirksamkeit in klinischen Isolaten humaner CMV, die gegen Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir resistent waren. Der Antisense-Mechanismus und das molekulare Wirkungsziel von Fomivirsen unterscheiden sich deutlich von jenen anderer Inhibitoren der CMV-Replikation, die über eine Hemmung der viralen DNA-Polymerase wirken. Fomivirsen war in allen 21 analysierten Isolaten wirksam. Die EC_{50} -Werte für Fomivirsen in den gegen DNA-Polymerase-Inhibitoren resistenten klinischen Isolaten unterschieden sich nicht von den EC_{50} -Werten der Isolate, die nachweislich auf diese Wirkstoffe ansprachen.

Die antivirale Wirksamkeit von Fomivirsen in klinischen Isolaten, die gegen DNA-Polymerase-Inhibitoren resistent sind:

Klinische Isolate	Anzahl Isolate	Fomivirsen EC_{50} (μ M)
Alle untersuchten Isolate	21 ^a	0.57 ± 0.41
Ganciclovir-resistent	12/17 ^b	0.53 ± 0.19
Foscarnet-resistent	7/17 ^b	0.61 ± 0.19
Cidofovir-resistent	2/4 ^b	0.37

^a Gesamtzahl der klinischen CMV-Isolate, die in vier unabhängigen Labors untersucht wurden.

^b Verhältnis zwischen der Zahl der klinischen Isolate mit nachgewiesener Virusresistenz und der Gesamtzahl der Isolate, die auf eine Resistenz gegen jeden der DNA-Polymerase-Inhibitoren untersucht wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fomivirsen wird als intravitreale Injektion verabreicht; weder Fomivirsen noch seine Oligonukleotid-Metaboliten sind im Plasma der mit der Substanz behandelten Patienten (n=16) nachgewiesen worden. Angesichts der Schwierigkeit, routinemäßig Proben von Augenflüssigkeiten (z.B. Glaskörperflüssigkeit) zu gewinnen, war die Untersuchung der okularen pharmakokinetischen Parameter an Patienten begrenzt. Pharmakokinetik einschließlich Verteilung, Stoffwechsel und Elimination von Fomivirsen im Bereich des Auges sind jedoch anhand nicht-klinischer Modellsysteme dargestellt worden.

Präklinisch

Die intravitreale Injektion bei Kaninchen und Affen führte sofort nach der Injektion zu maximalen Fomivirsen-Konzentrationen im Glaskörper, die proportional zur Dosis waren. Fomivirsen wurde im Lauf von 7 bis 10 Tagen aus dem Glaskörper mittels einer Kombination aus Verteilung ins Gewebe, Stoffwechsel und Austritt aus dem Glaskörper eliminiert. Die Halbwertszeiten der Glaskörper-Clearance betragen 63 Stunden bei Kaninchen und 22 Stunden bei Affen.

Fomivirsen war innerhalb von Stunden nach der Injektion in der Netzhaut nachweisbar, und die Konzentrationen stiegen 3 bis 5 Tage lang an. Die Fomivirsen-Konzentrationen waren bei sehr geringer Exposition des Sehnervs in der Netzhaut und der Iris am höchsten. Nach Verabreichung klinisch relevanter Dosen an Kaninchen lagen die Netzhautkonzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis 10 Tage lang bei über 1 μM . Die Gewebekonzentration liegt über dem *in vitro* antiviral wirksamen IC_{50} -Konzentrationsbereich für HCMV-Laborstämme und klinische HCMV-Isolate ($\leq 1 \mu\text{M}$). Bei Affen war die ermittelte Halbwertszeit von Fomivirsen in der Netzhaut dosisabhängig und lag zwischen 45 und 78 Stunden. Nach wiederholter intravitrealer Injektion war eine leichte Akkumulation in der Netzhaut zu beobachten, und zwar wenn eine der Humandosis von 330 μg entsprechende Menge alle zwei Wochen bzw. eine der Dosis von 165 μg entsprechende Menge einmal wöchentlich gegeben wurde. Die langen Verweilzeiten in der Netzhaut und zu einem geringeren Grad im Glaskörper liefern eine pharmakokinetische Grundlage für die Behandlungsintervalle beim Menschen.

Fomivirsen-Metaboliten wurden in der Netzhaut und im Glaskörper nachgewiesen. Fomivirsen wird durch Exo- und Endonukleasen in einem Prozeß metabolisiert, der mit einer sequentiellen Entfernung von Nukleotidresten von den terminalen Enden des Oligonukleotids beginnt, verkürzte Formen ergibt und schließlich zu Mononukleotid-Metaboliten führt. Die Stoffwechselderivate sind um so kürzer, je länger die Verabreichung zurückliegt. Die Ausscheidung mit den Faeces ist nur geringfügig. Die Metaboliten von niedrigem Molekulargewicht folgen dem Weg der endogenen Nukleotide.

Nur wenig oder kein Fomivirsen bzw. wenige oder keine seiner Oligonukleotid-Metaboliten konnten außerhalb der Augen von Affen nachgewiesen werden, die mit intravitrealen Injektionen klinisch relevanter Fomivirsen-Dosen behandelt wurden. Die Quantifizierungsgrenzen für Fomivirsen in Geweben und Plasma sind um Größenordnungen geringer als die Oligonukleotid-Konzentrationen, die zur Auslösung toxischer Wirkungen erforderlich sind.

Klinisch

In einer begrenzten klinischen Studie zur Pharmakokinetik im Auge mit Dosen von 165 μg und 330 μg wurden maximale Fomivirsen-Konzentrationen im Glaskörper 1 Stunde nach der intravitrealen Injektion registriert. Die C_{max} von Fomivirsen im Glaskörper lag zwischen 0,01 und 11,8 μM bei Verabreichung von 165 μg ($n=5$) und zwischen 6,2 und 32,7 μM bei Gabe von 330 μg ($n=2$). Bis zum Tag 8 war die Fomivirsen-Konzentration im Glaskörper auf rund 1% der nach 1 Stunde beobachteten Konzentration abgesunken. Eine Stunde nach der Injektion war keine oder nur eine geringe Verstoffwechslung feststellbar, während am Tag 8 Fomivirsen rund 40% der gesamten meßbaren Menge an Oligonukleotiden umfaßte. Die Glaskörper-Konzentrationen von Fomivirsen blieben bis zu 12 Tage nach der Dosis von 165 μg über der *in vitro* EC_{50} , lagen jedoch am Tag 17 unterhalb der Nachweisgrenze ($< 10\text{nM}$). Die Tatsache, daß weder Fomivirsen noch seine Oligonukleotid-Metaboliten zu irgendeinem Untersuchungszeitpunkt im Plasma nachweisbar waren, deutet darauf hin, daß intravitreale Injektionen kleiner Fomivirsen-Dosen primär zu einer lokalen Exposition bei geringer oder fehlender systemischer Exposition führen.

Die klinischen pharmakokinetischen Daten korrelieren gut mit den Ergebnissen aus Tierstudien. Die Fomivirsen-Exposition des Glaskörpers scheint dosisabhängig zu sein. Auch wenn die Halbwertszeit bei Patienten nicht berechnet werden konnte, schien die Eliminationsrate derjenigen zu ähneln, die an Affen bei 1 Woche lang meßbaren Konzentrationen und einer fast vollständigen Elimination der Substanz innerhalb von 2 Wochen ermittelt wurde. Es gab auch Befunde für einen Exonuklease-vermittelten Stoffwechsel im Glaskörper, der dem in Tiermodellen beobachteten ähnlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Okuläre Verträglichkeitsstudien

Intravitreale Injektionen von Fomiviren führten sowohl bei Kaninchen als auch bei Affen bei klinisch relevanter Exposition zu proinflammatorischen Augenreaktionen. Die beobachteten Augenreaktionen hingen mit den Entzündungen zusammen. Die Gesamtinzidenz entzündlicher Veränderungen war bei Affen und Patienten ähnlich, wenn auch die entzündlichen Veränderungen bei Affen schwerer waren als die klinisch beobachteten. Zusätzliche entzündliche Veränderungen bei Affen waren: Synechien, Vasculitis retinae, Retinitis, Neovaskularisation der Iris und Netzhautablösung. Augenexpositionen, die über die maximale intravitreale Exposition beim Menschen hinausgehen, konnten aufgrund dieser Entzündungen nicht an Tieren untersucht werden.

Die systemische Exposition war nach intravitrealer Verabreichung von Fomiviren unbedeutend, eine systemische Toxizität trat nicht auf. Fomiviren zeigte kein geschädigendes Potential.

Aufgrund der fehlenden Fomiviren-Exposition der Geschlechtsorgane nach intravitrealer Injektion wurden keine Fertilitäts- oder teratologischen Studien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei 2°C – 8°C (im Kühlschrank) aufbewahren. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vitravene ist in farblosen Typ-1-Borsilikat-Durchstichflaschen abgepackt, die mit einem teflonbeschichteten Butylgummistopfen und Aluminium-Abreibkappe verschlossen sind. Jede 2 ml Einzeldosis-Durchstichflasche enthält ein deklariertes Volumen von 0,25 ml.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Methode zur Vorbereitung und Handhabung

Fomiviren-Natrium wird als intravitreale Injektion (0,025 ml bzw. 0,05 ml/Auge) nach Anwendung eines Standard-Lokalanästhetikums und eines antimikrobiellen Mittels mit einer 30 Gauge Nadel auf einer (z. B. Tuberculin-) Spritze von geringem Fassungsvermögen verabreicht. Folgende Vorgehensweise wird empfohlen:

- a. Plastikkappe von der Vitravene-Durchstichflasche entfernen.
- b. Gummistopfen mit 70%igem Ethanol desinfizieren.
- c. Zur Entnahme der Lösung eine 5 µm Filternadel auf die Injektionsspritze von geringem Fassungsvermögen (z. B. Tuberculinspritze) stecken (als weiterer Schutz vor dem Einschleppen von Stopfenpartikeln).
- d. Rund 0,15 ml durch die Filternadel aufziehen.
- e. Die Filternadel entfernen und eine 30 Gauge Nadel auf die Spritze stecken.
- f. Überschüssige Lösung und Luft aus der Spritze entfernen.

Nur teilweise verwendete Durchstichflaschen sind wegzuwerfen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

CIBA Vision Europe, Ltd
Flanders Road, Hedge End
Southampton, SO30 2LG
Vereinigtes Königreich

**8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFT**

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Laboratoires CIBA Vision FAURE, Rue de la Lombardière, 07104 Annonay Cedex, Frankreich

Die Herstellungserlaubnis wurde am 28. Juli 1995 durch die Agence du Médicament, Boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis Cedex, Frankreich, erteilt.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 4.2).

C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für den jährlichen Bewertungsbericht zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

Klinische Aspekte:

Der Antragsteller hat sich bereit erklärt, zusätzliche Langzeitdaten über die Sicherheit des obengenannten Arzneimittels bereitzustellen. In der EU und Nordamerika ist unmittelbar nach Vorliegen der Entscheidung der Kommission ein Überwachungsprogramm einzuleiten. Das Programm, dessen Inhalt dem CPMP auf seiner Vollsitzung vom 20. April 1999 präsentiert wurden, ist so lange weiterzuführen, bis der Sicherheitsdatenbestand - zusätzlich zum Antrag auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen - Daten von mindestens 300 behandelten Patienten (≥ 1 Injektion) enthält, von denen mindestens 100 Patienten über einen Zeitraum von sechs Monaten oder mehr behandelt worden sind. Der Datenbestand ist kontinuierlich zu analysieren und dem CPMP jährlich vorzulegen.

Der Antragsteller hat sich dazu verpflichtet, behandelnde Ärzte zu ermuntern, Sicherheitsinformationen mit Hilfe eines speziellen Prüfbogens einzureichen. Der Entwurf eines solchen Prüfbogens liegt dem Zusicherungsschreiben bei. Er ist vor seiner eigentlichen Anwendung mit Klinikern zu erörtern und vom Berichterstatter zu genehmigen. Anschließend sind folgende Bedingungen zu erfüllen:

- Denjenigen Ärzten, die eine Behandlung der CMV-Retinitis verschreiben, sollen Blankoexemplare solcher Prüfbögen bereitgestellt werden.
- Der Ärztevertreter des Antragstellers soll bei seinen Besuchen bei den betreffenden Ärzten nach diesen Prüfbögen fragen.
- Die betreffenden Ärzte sollen (telefonisch) daran erinnert werden, diese Prüfbögen auch für Nachfolgebefragungen einzureichen.

Der Antragsteller hat sich zum Ziel gesetzt, sämtliche Patienten zu überwachen, und wird alle Anstrengungen unternehmen, um Prüfbogendaten für mindestens 50% aller in den EU und Nordamerika behandelten Patienten zu erfassen, bis die vorstehend genannten Zahlen erreicht sind.

Der Antragsteller hat sich ferner dazu verpflichtet, Änderungseinträge einzureichen, die im Lichte der im Post-Marketing-Surveillance-Programm gewonnenen Erfahrungen notwendig wären.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Vitravene 6,6 mg/ml Injektionslösung
Fomivirsen-Natrium

Jede Durchstichflasche enthält 1,65 mg Fomivirsen-Natrium (6,6 mg/ml)

Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Injektionslösung, 2 ml Einzeldosis- Durchstichflasche mit 0,25 ml.

Zur intraokularen Anwendung

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

Anwendungshinweise siehe Packungsbeilage

Verwendbar bis [Monat/Jahr]

Bei 2°C – 8°C (im Kühlschrank) aufbewahren. Behältnis im Umkarton aufbewahren. Nicht verbrauchte Lösung wegwerfen.

CIBA Vision Europe, Ltd
Flanders Road, Hedge End
Southampton, SO30 2LG
Vereinigtes Königreich

EU/0/00/000/000

Ch.-B.: {Nummer}

Verschreibungspflichtig.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN PRIMÄRVERPACKUNGEN

Vitravene 6,6 mg/ml Injektionslösung

Zur intraokularen Anwendung.

Verwendbar bis [Monat/Jahr]

Ch.-B.: {Nummer}

1,65 mg Fomivirsen-Natrium pro Einzeldosis-Durchstichflasche

B. PACKUNGSBEILAGE

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen. Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Vitravene 6,6 mg/ml Injektionslösung
Fomivirsen-Natrium

Was ist der arzneilich wirksame Bestandteil?

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Fomivirsen-Natrium in einer Konzentration von 6,6 mg/ml. Jede Durchstichflasche enthält 1,65 mg Fomivirsen-Natrium.

Was ist sonst noch in Vitravene enthalten?

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumhydrogencarbonat und Natriumcarbonat als Puffer, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Wer ist für die Vermarktung von Vitravene verantwortlich?

CIBA Vision Europe, Ltd
Flanders Road, Hedge End
Southampton SO30 2LG
Vereinigtes Königreich

Wer ist für die Herstellung von Vitravene verantwortlich?

Laboratoires CIBA Vision FAURE
Rue de la Lombardière
07104 Annonay Cedex
Frankreich

1. WAS VITRAVENE IST UND WOFÜR ES ANGEWENDET WIRD

Was ist Vitravene?

Vitravene ist eine Injektionslösung in einer Durchstichflasche aus farblosem Glas (0,25 ml).

Wie wirkt Vitravene?

Vitravene ist ein antivirales Arzneimittel, das die Replikation des Cytomegalie-Virus (CMV) blockiert. Es beeinflusst nur das genetische Material des Virus im Auge, ohne menschliche Zellen anzugreifen.

Warum wird Vitravene angewendet?

Vitravene ist zur lokalen Behandlung der CMV-Retinitis bei Patienten mit einem erworbenen Immunschwäche-Syndrom (AIDS) indiziert.

Was ist CMV-Retinitis?

Die CMV-Retinitis ist eine Augeninfektion der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Augenbereich (Retina/Netzhaut), die durch das Virus Cytomegalie-Virus (CMV) verursacht wird. Das CMV ist ein Virus vom Herpes-Typ. Bei Erwachsenen, die über eine normale Infektionsabwehr verfügen, kann das CMV eine nur leichte Infektion auslösen. In diesem Fall ist keine Behandlung erforderlich. Patienten mit einem erworbenen Immunschwäche-Syndrom (AIDS) haben ein hohes Risiko, eine CMV-Retinitis oder andere Formen einer CMV-Infektion zu entwickeln. Das CMV greift die Netzhaut des Auges an und kann das Sehvermögen beeinträchtigen und möglicherweise eine Erblindung verursachen. Die Behandlung der CMV-Retinitis ist notwendig, um die Gefahr der Erblindung zu reduzieren.

2. HINWEISE VOR DER ANWENDUNG VON VITRAVENE

Wann darf Vitravene nicht angewendet werden?

Vitravene darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Fomivirsen oder einen der sonstigen Bestandteile von Vitravene sind oder wenn Sie eine Infektion des äußeren Auges haben.

Was ist bei Kindern und bei älteren Menschen zu berücksichtigen?

Über die Unbedenklichkeit von Vitravene bei Patienten von unter 18 Jahren oder über 60 Jahren liegen keine Daten vor.

Was sollte noch beachtet werden?

Die Behandlung mit Vitravene führt nicht zur Heilung der CMV-Retinitis, wiederholte Anwendungen können jedoch die Infektion und die durch sie verursachten Schäden verlangsamen. Gelegentlich kann sich die Infektion verschlimmern und einen Therapiewechsel erforderlich machen. Überdies bekämpft Vitravene das Virus nur im behandelten Auge. Das Auftreten einer CMV-Infektion im anderen Auge oder in anderen Körperregionen ist möglich. Aus diesen Gründen ist es wichtig, daß Sie den Arzt (die Ärzte) entsprechend seinen (ihren) Anweisungen aufsuchen, damit die Virusaktivität im behandelten Auge und im übrigen Körper kontrolliert werden kann.

Was ist während einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit zu berücksichtigen?

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, darf Vitravene nur nach Absprache mit Ihrem Arzt angewendet werden.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, darf Vitravene nur nach Absprache mit Ihrem Arzt angewendet werden. Fachleute empfehlen, daß HIV-infizierte Frauen ihre Säuglinge unter keinen Umständen stillen sollten, um die Übertragung des HIV zu vermeiden.

Was ist im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen zu beachten?

Es gibt keine spezifischen Hinweise darauf, daß Vitravene Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Es ist jedoch berichtet worden, daß es während der Behandlung mit Vitravene zu Schleiersehen kommen kann. Wenn dies auftritt, sollten Sie das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen vermeiden.

3. WIE VITRAVENE ANZUWENDEN IST

Wie wird Vitravene angewendet?

Vitravene muß in die gallertartige Masse im Inneren des Augapfels nahe am Infektionsort injiziert werden (intravitreale Injektion).

Die in Ihrem Fall anzuwendende Vitravene-Menge hängt davon ab, wie Ihre CMV-Retinitis bisher behandelt wurde. Wenn Sie diese Erkrankung zum ersten Mal haben (sie neu diagnostiziert wurde), beträgt die empfohlene Dosis 165 Mikrogramm/Auge (0,025 ml/Auge). Wenn Sie bereits früher wegen dieser Erkrankung behandelt wurden, beträgt die empfohlene Dosis 330 Mikrogramm/Auge (0,05 ml/Auge).

Die Behandlung mit Vitravene erfordert eine Initialphase und eine Erhaltungsphase.

Neu diagnostizierte Erkrankung:

Initialphase: Drei Wochen lang 1 Injektion pro Woche (3 Injektionen)

Erhaltungsphase: 1 Injektion alle 2 Wochen

Vorbehandelte Erkrankung:

Initialphase: 1 Injektion, auf die 2 Wochen später eine weitere folgt (2 Injektionen)

Erhaltungsphase: 1 Injektion alle 4 Wochen

Wie wird Vitravene vorbereitet und verabreicht?

Vitravene sollte nur von einem erfahrenen Arzt verabreicht werden.

Vor der Injektion wird der Arzt ein Lokalanästhetikum (im allgemeinen Augentropfen) anwenden, um die Schmerzempfindlichkeit in Ihrem Auge herabzusetzen. Die Injektion in das Auge ist ein einfacher und schneller Vorgang. Um die Behandlung für das Auge sicherer zu machen, werden gleichzeitig antimikrobielle Augentropfen angewendet.

Verabreichung (intravitreale Injektion):

Die folgende Gebrauchsanweisung ist nur für den Verabreicher bestimmt:

Methode zur Vorbereitung und Handhabung

Das zu behandelnde Auge sollte anästhesiert werden und es sollte eine antimikrobielle Vorbehandlung vorgenommen werden. Anschließend wird folgendes Vorgehen empfohlen:

- a. Plastikkappe von der Vitravene-Durchstichflasche entfernen.
- b. Gummistopfen mit 70%igem Ethanol desinfizieren.
- c. Zur Entnahme der Lösung eine 5 Mikron Filternadel auf die Injektionsspritze von geringem Fassungsvermögen (z. B. Tuberkulinspritze) stecken (als weiterer Schutz vor dem Einschleppen von Stopfenpartikeln).
- d. Rund 0,15 ml durch die Filternadel aufziehen.
- e. Die Filternadel entfernen und eine 30 Gauge Nadel auf die Spritze stecken.
- f. Überschüssige Lösung und Luft aus der Spritze entfernen.

Injektionsverfahren

- a. Der Bulbus des erkrankten Auges sollte mit einem Stieltupfer stabilisiert werden.
- b. Entweder 0,025 ml (165 Mikrogramm) oder 0,050 ml (330 Mikrogramm) Vitravene 3,5 bis 4,0 mm hinter dem Limbus unter Vermeidung des horizontalen Meridians langsam injizieren.
- c. Auf das Zentrum des Augapfels zielen und die Nadel vollständig einführen, bevor das Arzneimittel injiziert wird.
- d. Während des Herausziehens der Nadel mit dem Stieltupfer Druck auf die Injektionsstelle ausüben, um das Austreten von Kammerwasser zu reduzieren.

Nach der Injektion empfohlene Maßnahmen

Lichtwahrnehmung und Perfusion der Sehnervpapille sollten mittels Augenspiegelung kontrolliert werden. Sollten die Perfusion nicht vollständig und der Augeninnendruck erhöht sein, ist eine Vorderkammerpunktion in Betracht zu ziehen.

Eine regelmäßige Nachsorge zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Ansprechens auf die Behandlung sollte in dem Zustand des Patienten angemessenen Abständen erfolgen.

Eine nach der Injektion auftretende lokale Entzündung kann durch lokal angewandte Entzündungshemmer unter Kontrolle gehalten werden.

Vitravene wird in Einzeldosis-Durchstichflaschen geliefert. Nur teilweise verbrauchte Durchstichflaschen sind wegzuerwerfen.

Was ist zu tun, wenn Sie eine Dosis versäumen?

Auch nach dem Beginn der Behandlung müssen Sie das behandelte und das unbehandelte Auge auf das Fortschreiten des Krankheitsprozesses kontrollieren lassen. Sollten Sie die Injektion einer Dosis versäumen, müssen Sie sich mit dem Arzt in Verbindung setzen, um einen möglichst baldigen, neuen Termin zu vereinbaren.

4. MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN

Welche Nebenwirkungen kann Vitravene verursachen?

Wie alle Arzneimittel kann Vitravene Nebenwirkungen haben. Bei Patienten, die Vitravene erhielten, sind verschiedene Nebenwirkungen mitgeteilt worden, die alle das Auge betreffen. Am häufigsten sind: Entzündungen im Auge, erhöhter Augeninnendruck, Ablösung, Schwellung oder Blutung der lichtempfindlichen Schicht des Auges (die man Retina oder Netzhaut nennt), Blutung in die Hornhaut, grauer Star, Schmerzen und anormales Sehen.

Es ist wichtig, daß Ihre Augen und Ihr Sehvermögen häufig vom Arzt kontrolliert werden, damit er das Ansprechen auf die Behandlung überprüfen und eventuell aufgetretene Nebenwirkungen feststellen kann.

Wenn Sie irgend etwas Ungewöhnliches bemerken, das nicht in dieser Packungsbeilage erwähnt ist, sollten Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen, selbst wenn es Sie nicht beunruhigt.

5. HINWEISE ZUR AUFBEWAHRUNG VON VITRAVENE

Wie sollten die Vitravene-Durchstichflaschen aufbewahrt werden?

Außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahren. Bei 2°C - 8°C (im Kühlschrank) aufbewahren. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren. Nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Stand der Information: {Datum}

Weitere Angaben

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

CIBA Vision S.A. Benelux N.V.
Omega Business Park
Industrieterrein Noord - Sector D
Pand 22, Wayenborgstraat 22
B-2800 Mechelen
Tél: +32-15-28 64 64

Danmark

CIBA Vision Denmark A/S
Ny Ostergade 7,1.tv.
DK-4000 Roskilde
Tlf: +45-46-38 0020

Deutschland

CIBA Vision Vertriebs GmbH
Bauhofstr. 16
D-63762 Großostheim
Tel: +49-6026-941-0

Ελλάδα

Σάββας Θ Θεοδοωρίδης
Πατρώνου 8-10
10557 Αθήνα
Τηλ: +301-3238811-13

España

CIBA Vision, S.A.
Marina, 206
E-08013 Barcelona
Tel: +34-93-265 2321

France

CIBA Vision Ophthalmics
8, rue Colomies/BP 1129
F-31036 Toulouse Cedex
Tél: +33-561 76 6900

Ireland

CIBA Vision Ophthalmics UK Ltd
Park West, Royal London Park
Flanders Road, Hedge End
UK-Southampton, Hamps. S030 2LG
Tel: +44-1489-775 514

Italia

CIBA Vision Ophthalmics
Via Emanuele Filiberto 130
I-00185 Roma
Tel: +39-06-772 697-1

Luxembourg/Luxemburg

CIBA Vision S.A. Benelux N.V.
Omega Business Park
Industrieterrein Noord - Sector D
Pand 22, Wayenborgstraat 22
B-2800 Mechelen
Tél: +32-15-28 64 65

Nederland

CIBA Vision Ophtha Nederland
Postbus 3126
NL-4800 DC Breda
Tel: +31-76-531 6785

Österreich

CIBA Vision GmbH
Modecenterstr. 14
A-1030 Wien
Tel: +43-17 989 294

Portugal

NOVARTIS FARMA-Productos Farmacêuticos S.A.
Divisão CIBA Vision
Rua Alto do Montijo, Lotes 1 e 2
Edifício Monsante, 4º - B
P-2795 Carnaxide
Tel: +351-1-424 12 12

Suomi/Finland

CIBA Vision Finland Oy
Pasilanraiti 5
FIN-00240 Helsinki
Puh/Tfn: +358-9-476-91 300

Sverige

CIBA Vision AB
Datavägen 24
S-436 32 Askim
Tfn: +46-31-68 63 33

United Kingdom

CIBA Vision Ophthalmics UK Ltd
Park West, Royal London Park
Flanders Road, Hedge End
UK-Southampton, Hamps. S030 2LG
Tel: +44-1489-775 514