

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vitravene 6,6 mg/ml injektioneste, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Kussakin injektiopullossa on 1,65 mg fomivirseeninatriumia (6,6 mg/ml).  
Apuaineet, ks. 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, liuos

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin paikallishoito potilailla, joilla on hankittu immuunipuutosoireyhtymä (AIDS).  
Niin kauan kunnes kokemusta fomivirseenista saadaan lisää, fomivirseenia tulisi käyttää vain, kun muut hoitomuodot ovat osoittautuneet tehottomiksi tai niitä pidetään sopimattomina.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Vitravenehoitoa saa antaa vain lasiaisensisäisten injektioiden antamiseen perehtynyt silmälääkäri.

Vitravene on tarkoitettu vain lasiaisensisäiseen injektioon. Ennen injektion antamista sairastuneeseen silmään on laitettava tavanomaista paikallisuudutetta ja mikrobilääkettä. Fomivirseenihoidossa on kaksi vaihetta: aloitushoito ja ylläpitohoito. Annos kummankin vaiheen aikana riippuu CMV-retiniitin (CMVR) aiemmasta hoidosta. Jos sairaus on vasta todettu, suositettu annos on 165 µg/silmä (0,025 ml). Jos sairautta on hoidettu aiemmin, suositettu annos on 330 µg/silmä (0,05 ml).

Vakavan silmänsisäisen tulehduksen ilmaantuessa on suositeltavaa keskeyttää Vitravenehoito, kunnes tulehdus lievittyy.

#### **Äskettäin todettu sairaus**

Aloitushoitona tulee antaa kerran viikossa kolmen viikon ajan lasiaisensisäisenä injektiona 165 µg/silmä (0,025 ml). Tämän jälkeen tulee antaa ylläpitohoitona joka toinen viikko lasiaisensisäisenä injektiona 165 µg.

#### **Aiemmin hoidettu sairaus**

Aloitushoitona annetaan lasiaisensisäisenä injektiona 330 µg/silmä (0,05 ml) kahden viikon välein yhteensä kaksi annosta. Ylläpitohoitona annetaan lasiaisensisäisenä injektiona yksi 330 µg:n annos neljän viikon välein.

#### **Lapset**

Fomivirseenin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden CMV-retiniitin hoidossa ei ole osoitettu.

## Vanhukset

Fomivirseenin turvallisuutta ja tehoa yli 60-vuotiaiden potilaiden CMV-retiniitin hoidossa ei ole osoitettu.

### Injektion antaminen

- a. Pidä infektoitunut silmämuna vakaana vanupuikolla.
- b. Ruiskuta hitaasti joko 0,025 ml (165 µg) tai 0,05 ml (330 µg) Vitravenea kohtaan, joka on 3,5-4,0 mm limbuksen posterioripuolella, välttämällä horisontaalista meridiaania.
- c. Työnnä neula kokonaan sisään tähdäten silmämunan keskelle ennen kuin ruiskutat lääkevalmisteeseen.
- d. Paina injektiokohtaa vanupuikolla vuodon vähentämiseksi, kun poistat neulan.

### Ehdotus injektionjälkeisiksi toimenpiteiksi

Valon aistiminen ja näköhermonpään perfuusio tulee tutkia oftalmoskoopilla. Jos perfuusio ei ole täydellistä ja silmänsisäinen paine on kohonnut, on harkittava etukammiön parasenteesia. Potilaan tilaa ja hoitovastetta tulee tarkkailla säännöllisesti, potilaan tilan mukaisin väliajoin.

Injektion antamisen jälkeen ilmenevä paikallinen tulehdus voidaan hallita paikallisilla anti-inflammatorisilla lääkkeillä.

## 4.3 Vasta-aiheet

Vitravene on kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä fomivirseenille tai jollekin sen apuaineelle. Sitä ei tule myöskään antaa silloin, kun lasiaisensisäisiä injektioita tulee välttää, kuten silmän ulko-osien infektion aikana.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

**Fomivirseeni vaikuttaa paikallisesti silmässä, johon injektio on annettu. CMV-retiniittia sairastavilla immuunikatopotilailla on tavallista suurempi vaara saada sairaus myös toiseen silmään, ja siksi toista silmää on huolellisesti tarkkailtava. Myös silmänulkoisen CMV-infektion mahdollisuus on otettava huomioon, ja tarvittaessa on aloitettava systeeminen hoito.**

Kuten kaikkiin silmänsisäisiin hoitoihin, myös injektion antamiseen liittyy vaaroja. Mahdollisia vaaroja ovat esimerkiksi lasiaisverenvuoto, verkkokalvon irtauma, endoftalmiitti, suonikalvoston tulehdus ja kaihin muodostuminen. Silmänsisäistä painetta tulee tarkkailla jokaisella käynnillä, ja toistuvasti kohonneeksi todettua painetta tulee hoitaa glaukoomalääkkeillä.

CMV-retiniittidiagnoosin tekeminen kuuluu silmälääkärille, ja diagnoosi tulee tehdä epäsuorassa oftalmoskopiassa. CMV-retiniitin erotusdiagnoosissa poissuljettavia tiloja ovat mm. syfilikseen liittyvät silmäinfektiot, kandidiaasi, toksoplasmoosi, histoplasmoosi, herpes simplex ja varicella zoster -virusinfektiot sekä verkkokalvon arpeutuminen ja pehmeät eksudaatit, joissa kaikissa verkkokalvo saattaa näyttää samanlaiselta kuin CMV-retiniitissä. Tästä syystä on välttämätöntä, että CMV-retiniittidiagnoosin tekee silmälääkäri, joka tietää, miltä verkkokalvo tällaisissa tiloissa näyttää.

Fomivirseeni ei paranna CMV-retiniittia, ja potilaiden tilaa on seurattava sen varmistamiseksi, että sairaus saadaan pidettyä kurissa. Potilaita, joiden sairaus on näköä uhkaava, on tarkkailtava usein.

Koska fomivirseenin käyttöön liittyy lisääntynyt tulehdusten mahdollisuus, sitä ei suositeta potilaille, joita on vastikään (2-4 viikon sisällä) hoidettu laskimoon tai lasiaisen sisään annetulla sidofoviirilla.

Fomivirseenin käytöstä ensisijaisena hoitona potilailla, joilla on pitkälle edennyt (vyöhyke 1) CMRV, ei ole kokemusta.

Potilasta on seurattava säännöllisesti näkökentän muutosten varalta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Fomivirseenin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ihmisessä ei ole tutkittu. *In vitro* -tutkimusten tulokset osoittivat, että fomivirseenilla oli additiivinen antiviraalinen vaikutus gansikloviiriin ja forkarneetin kanssa ihmisen CMV:tä vastaan. Tsidovudiini ja tsalsitabiini, kaksi immuunikatopotilaiden hoidossa usein käytettävää lääkevalmistetta, eivät estäneet fomivirseenin CMV:n vastaista vaikutusta.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Fomivirseenin vaikutusta eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu. Ei myöskään tiedetä, voiko fomivirseeni aiheuttaa haittaa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, tai vaikuttaako se mahdollisesti lisääntymiskykyyn. Ei tiedetä, erittykö fomivirseeni äidinmaitoon, ja siksi ei myöskään ole tietoa siitä, aiheuttaako se haittavaikutuksia imeväisille. Terveystieteiden asiantuntijat suosittavat, että HIV:n tarttumisen välttämiseksi HIV-infektioituneet naiset eivät imetä lapsiaan missään olosuhteissa. Tutkimuksia raskaana oleville naisille tai imettäville äideille ei ole tehty. Fomivirseenia tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos mahdollinen riski on perusteltavissa mahdollisesti saatavalla hyödyllä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lasiasensisäisen fomivirseeni-injektion antamisen jälkeen potilailla saattaa esiintyä ohimenevää näön hämärtymistä. Heidän ei tule ajaa eikä käyttää koneita, ennen kuin näkö on palautunut ennalleen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Koska fomivirseenia annetaan paikallisesti lasiaiseen eikä systeemistä altistumista tapahdu, haittavaikutukset rajoittuvat hoidettuun silmään (hoidettuihin silmiin).

Havaitut silmiin kohdistuneet haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus ovat seuraavat:

Tavallinen (≥5%)

*165 µg annos*: poikkeava näkö, etukammion tulehdus, hämärtynyt näkö, kaihi, silmä särky, kohonnut silmänsisäinen paine, verkkokalvon toimintahäiriö, lasiaisen häiriö.

*330 µg annos*: poikkeava näkö, etukammion tulehdus, hämärtynyt näkö, kaihi, verenvuoto sidekalvolla, silmä särky, näkökentässä liikkuvat hiukkaset, kohonnut silmänsisäinen paine, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon turvotus, verenvuoto verkkokalvolla, suonikalvoston tulehdus, lasiaistulehdus.

Tavallinen (≥1 - <5%)

*165 µg annos*: verenvuoto sidekalvolla, sidekalvotulehdus, sarveiskalvon turvotus, makulan turvotus, silmän ärsytys, näkökentässä liikkuvat hiukkaset, HIV:n aiheuttama silmän mikroangiopatia, perifeerisen näön heikkeneminen, valonarkuus, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon turvotus, verenvuoto verkkokalvolla, täplät verkkokalvon pigmenttiepiteelissä, verkkokalvon verisuonten toimintahäiriö, suonikalvoston tulehdus, lasiaisverenvuoto, lasiaistulehdus.

*330 µg annos*: sidekalvotulehdus, sidekalvon verekyys, sarveiskalvosamentuma, silmän kuivuus, silmän ärsytys, silmän väritymyys, sarveiskalvotulehdus, pigmenttikerrostumat mykiössä, näköhermon toimintahäiriö, orbitaselluliitti, fotopsia, verkkokalvon toimintahäiriö, näöntarkkuuden heikkeneminen.

Epätavallinen (<1%)

*165 µg annos:* luomitulehdus, kromatopsia, värisokeus, sidekalvon verekyys, sarveiskalvon vaurio, hämäräsokeus, desaturoituun värinäkö, endoftalmiitti, silmän toimintahäiriö, hyfeema, hypotonia, injektiokohdan reaktio, kyynelvuoto, sarveiskalvotulehdus, fotopsia, pupillin toimintahäiriö, verkkokalvon repeämä, näöntarkkuuden heikkeneminen.

*Silmänsisäinen tulehdus:* Silmänsisäinen tulehdus (etukammion tulehdus, suonikalvoston tulehdus ja lasiaistulehdus mukaanlukien) on yleisimmin raportoitu haittavaikutus. Tulehdus ei riipu annoksesta, esim. etukammion tulehdusta havaittiin 10 %:ssa 165 µg annoksella hoidetuista silmistä ja 7 %:ssa 330 µg:n annoksella hoidetuista silmistä. Tulehdusreaktiot ovat yleisempiä aloitushoidon mukaisen annostelun aikana.

*Muutokset silmänsisäisessä paineessa:* Ohimenevää silmänsisäisen paineen nousua ilmenee yhtä paljon 330 µg ja 165 µg annostelun aikana. Useimmiten tapaukset ovat yksittäisiä ja ohimeneviä. Yleensä kohonnut paine palaa ennalleen joko ilman hoitoa tai paikallisten lääkkeiden tilapäisen käytön avulla.

*Verkkokalvon irtaumat:* Verkkokalvon irtaumat ovat suhteellisen yleisiä CMV-retiniitissä ja niitä ilmenee lasiaisensisäisten fomivirseeni-injektoiden jälkeen. Verkkokalvon irtaumien ilmaantuvuus oli 3,6 % 165 µg annoksia saaneiden ryhmässä ja 10 % 330 µg annoksia saaneiden ryhmässä. Suurempi ilmaantuvuus 330 µg ryhmässä oli odotettavissa, koska näitä silmiä oli aiemmin hoidettu refraktorisen CMV-retiniitin ja muiden AIDSin silmäkomplikaatioiden vuoksi.

*Verkkokalvon turvotus:* Verkkokalvon turvotusta on raportoitu sekä 165 µg (4 %:ssa silmistä) että 330 µg (7 %:ssa silmistä) fomivirseeniannoksella hoidettujen ryhmässä. Myös makulan turvotusta on raportoitu.

*Näön poikkeavuudet:* Näöntarkkuuden heikkenemistä ja desaturoitua värinäköä on raportoitu sekä samanaikaisesti silmänsisäisen tulehduksen merkkien kanssa että näistä riippumatta. Näön hämärtymistä, valonarkuutta, fotopsiaa, näkökentässä liikkuvia hiukkasia ja silmäsrkyä on havaittu yleisesti sekä ennen fomivirseenihoitoa että fomivirseenihoidon aikana.

Viidessä tapauksessa (7 %:ssa) 165 µg annoksella hoidettujen potilaiden hoito on keskeytetty silmiin kohdistuneiden haittavaikutusten takia. 10 %:ssa 330 µg fomivirseeniannoksella hoidetuista potilaista hoito on keskeytetty silmiin kohdistuneiden haittavaikutusten takia.

#### **4.9 Yliannostus**

Fomivirseenillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yhdelle potilaalle, jolla oli pitkälle kehittynyt, muihin antiviraalisiin hoitoihin reagoimaton CMV-retiniitti, annettiin kerran vahingossa kumpaankin silmään erikseen 990 µg annos. Kumpaankin silmään tehtiin etukammion parasenteesi, ja näkö säilyi. Seuraava tutkimusohjelman mukainen annos (viikkoa myöhemmin) jätettiin väliin, ja potilaalla saatiin hyvä hoitovaste. Muihin toimenpiteisiin ei ryhdytty, ja potilaan hoitoa jatkettiin entisellä 330 µg annoksella.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: viruslääke lasiaisensisäiseen käyttöön. ATC-koodi: S01 AD.

## Vaikutusmekanismi

Fomivirseeni on fosforotioaattioligonukleotidi, joka on tarkoitettu estämään ihmisen sytomegaloviruksen replikaatiota *antisense*-menetelmällä. Fomivirseenin nukleotidisekvenssi on komplementaarinen ihmisen CMV:n tärkeimmän *immediate early* -alueen, IE2:n, mRNA-transkriptiolle. Tämä mRNA:n alue koodaa useita proteiineja, jotka säätelevät viruksen geeniekspressiota ja ovat välttämättömiä infektiivisen CMV:n replikaatiolle. Viruksen replikaation ja IE2:n proteiinisynteesin estymisen uskotaan johtuvan fomivirseenin sitoutumisesta kohde-mRNA:han. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että muunlainenkin mekanismi voi osaltaan edistää antiviraalista vaikutusta.

## Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Fomivirseenin on osoitettu estävän ihmisen CMV:n replikaatiota kokeissa, joissa on tutkittu virus-antigeenituotantoa, plakin muodostusta ja infektiivisten virusten tuottoa. Fomivirseeni estää sekä ihmisen CMV:n villien laboratoriotyyppien että kliinisten isolaattien replikaatiota. Ihmisen fibroplastisolunjoissa fomivirseenin tehokas viruksen antigeenituotantoa estävä mediaanipitoisuus ( $EC_{50}$ ) oli noin  $0,34 \pm 0,25 \mu\text{M}$ . Molaarisia pitoisuuksia vertaillaessa fomivirseenin teho on ainakin 40-kertainen gansikloviiriin verrattuna. Fomivirseeni esti myös viruksen aiheuttamaa plakin muodostusta ja infektiivisten virusten tuottoa näillä pitoisuuksilla. Verkkokalvon pigmenttiepiteelisoluisissa fomivirseeni esti ihmisen CMV:n replikaatiota vielä tehokkaammin: Niissä  $EC_{50}$  oli  $0,03 \pm 0,02 \mu\text{M}$ . Fomivirseeni tehosi yhtäläisesti 21 erilliseen kliiniseen virusisolaattiin, joista monet olivat resistenttejä yhdelle tai useammalle saatavana olevalle CMV-retiniitin hoitoon hyväksytylle DNA-polymeraasin estäjälle (gansikloviiri, foskarneetti, sidofoviiri). Se, ettei ristiresistenssiä muiden DNA-polymeraasin estäjien kanssa ollut, johtuu toisenlaisesta vaikutusmekanismista. Fomivirseenin antiviraalinen vaikutus ei johtunut solun toimintojen estymisestä, koska se ei vaikuttanut solujen kasvuun, metaboliaan eikä elinkelpoisuuteen ennen kuin käytettiin pitoisuuksia, jotka olivat kaksi kertaa suurempia kuin antiviraalinen  $EC_{50}$  ( $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ ).

## Antiviraalinen vaikutus *in vivo*

Fomivirseenin ihmisen CMV:n vastainen vaikutus *in vivo* vahvistettiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa fomivirseenilla hoidettiin immuunikatopotilaiden CMV-retiniittia.

Kontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli vasta todettu CMV-retiniitti, arvioitiin välittömän ja viivästyneen fomivirseenihoidon tehoa  $165 \mu\text{g}$  annoksella. Välittömästi hoitoa saaneen ryhmän potilaille annettiin kerran viikossa kolmen viikon ajan  $165 \mu\text{g}$  annos (aloitushoito), minkä jälkeen he saivat  $165 \mu\text{g}$ :n annoksen joka toinen viikko (ylläpitohoito). Viivästyntä hoitoa saaneet potilaat tutkittiin viikottain taudin etenemisen tarkkailemiseksi, ja kun sairaus eteni, potilailla oli mahdollisuus saada fomivirseenihoitoa saman aikataulun ja annostuksen mukaisesti kuin välittömästi hoitoa saaneessa ryhmässä. *Intent-to-treat*-analyysin tulokset, jotka perustuivat primaarisiin tehokkuusparametreihin (silmänpohjavalokuvien naamioitu arviointi), osoittivat, että välittömästi hoitoa saaneiden ryhmässä sairauden etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 71 päivää, kun taas viivästyntä hoitoa saaneiden ryhmässä vastaava aika oli 13 päivää.

Toinen kontrolloitu satunnaistettu tutkimus, jossa käytettiin  $330 \mu\text{g}$  fomivirseeniannosta, tehtiin kahden eri annostelun vaikutuksen vertailemiseksi potilaille, joilla oli pitkälle edennyt CMV-retiniitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko kerran viikossa kolmen viikon ajan  $330 \mu\text{g}$ :n annos (aloitushoito) ja sen jälkeen  $330 \mu\text{g}$  joka toinen viikko (ylläpitohoito) tai ensin kaksi  $330 \mu\text{g}$  annosta, ensimmäinen päivänä 1 ja toinen päivänä 15 (aloitushoito), ja sen jälkeen  $330 \mu\text{g}$  joka neljäs viikko (ylläpitohoito).

*Intent-to-treat*-analyysissä taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaaneissa ei todettu merkittäviä eroja ryhmien välillä. CMV-retiniitin etenemiseen kuluneen ajan interpoloitu mediaani oli 90+ päivää silmänpohjakuvien arvioinnin perusteella. Eroja taudin etenemiseen kuluneissa ajoissa ei todettu myöskään samanaikaisesti oraalista gansikloviiria saaneiden potilaiden ja niiden potilaiden välillä, jotka eivät saaneet gansikloviiria.

## Resistenssi

*In vitro* -kokeissa saatiin jatkuvalla valintapaineella eristetyksi ihmisen CMV-klooni, joka oli 10 kertaa vähemmän herkkä replikaation estämiselle kuin alkuperäinen kanta. Resistenssin molekulaarista perustaa ei ole selvitetty, mutta se ei johdu mutaatiosta mRNA-kohteesta. Koska resistentti viruskanta saatiin valikoitumaan, resistenttejä kantoja esiintyä myös kliinisessä käytössä.

## Ristiresistenssi

Fomivirseeni todettiin tehokkaaksi sellaisia kliinisiä ihmisen CMV-isolaatteja vastaan, jotka olivat resistenttejä gansikloviirille, foskarneetille ja sidofoviirille. Fomivirseenin *antisense*-mekanismi ja molekulaarinen vaikutuskohde eroavat huomattavasti muiden CMV-replikaation estäjien vaikutustavasta, joka perustuu viruksen DNA-polymeraasin estämiseen. Fomivirseeni vaikutti kaikissa 21 tutkitussa isolaatissa. Fomivirseenin EC<sub>50</sub>-arvot olivat yhtä suuret DNA-polymeraasin estäjille resistenttien kliinisten isolaattien ja näille lääkeaineille herkkien isolaattien kohdalla.

Fomivirseenin antiviraalinen vaikutus DNA-polymeraasin estäjille resistenttejä kliinisiä isolaatteja vastaan:

Kliiniset isolaatit	Isolaattien määrä	Fomivirseenin EC <sub>50</sub> (µM)
Kaikki tutkitut isolaatit	21 <sup>a</sup>	0,57 ± 0,41
Gansikloviirille resistentit	12/17 <sup>b</sup>	0,53 ± 0,19
Foskarneetille resistentit	7/17 <sup>b</sup>	0,61 ± 0,19
Sidofoviirille resistentit	2/4 <sup>b</sup>	0,37

<sup>a</sup> Neljässä eri laboratoriossa tutkittujen kliinisten CMV-isolaattien kokonaismäärä

<sup>b</sup> Resistenteiksi todettujen kliinisten isolaattien määrän suhde niiden isolaattien kokonaismäärään, joiden resistenssi DNA-polymeraasin estäjille tutkittiin

## 5.2 Farmakokinetiikka

Fomivirseeni annetaan lasiaisensisäisenä injektiona, eikä sitä tai sen oligonukleotidimetaboliitteja ole havaittu lääkeainetta saaneiden potilaiden (n = 16) plasmassa. Silmänesteistä (lasiaisnesteestä) on vaikea saada rutiininäytteitä, ja potilaiden okulaaristen farmakokineettisten muuttujien arviointi on ollut rajallista. Fomivirseenin okulaarista farmakokinetiikkaa, mukaanlukien jakautumista, metaboliaa ja eritystä on kuitenkin kuvattu kokeellisissa malleissa.

### Prekliiniset tiedot

Kun kaniineille ja apinoille annettiin fomivirseenia lasiaisensisäisenä injektiona, lasiaisessa saatiin annoksesta riippuneet huippupitoisuudet välittömästi injektion jälkeen. Fomivirseeni poistui lasiaisesta 7-10 päivän kuluessa kudoksiin jakaantumalla, metaboloitumalla ja vuotamalla. Lasiaisesta poistumisen puoliintumisaika oli 63 tuntia kaniineilla ja 22 tuntia apinoilla.

Fomivirseenia todettiin verkkokalvolla tuntien kuluttua injektion jälkeen, ja pitoisuudet suurensivat 3-5 päivän ajan. Fomivirseenin pitoisuudet olivat suurimmat verkkokalvolla ja värikkäällä, kun taas näköhermon altistuminen lääkeaineelle oli erittäin vähäistä. Kun kliinistä käyttöä vastaavia annoksia annettiin kaniineille, pitoisuudet verkkokalvolla pysyivät 1 µM yläpuolella 10 päivän ajan yksittäisen kerta-annoksen jälkeen. Kudospitoisuus on suurempi kuin *in vitro* antiviraalisesti aktiivinen IC<sub>50</sub> pitoisuusalue (≤ 1 µM) HCMV laboratorioskannoilla ja kliinisillä HCMV isolaateilla. Fomivirseenin puoliintumisaika apinoiden verkkokalvolla riippui annoksesta ja vaihteli 45 tunnin ja 78 tunnin välillä. Lievää kerääntymistä verkkokalvolle havaittiin toistuvien lasiaisensisäisten injektioiden jälkeen, kun annostus oli ihmiselle annettua 330 µg annosta vastaava annos joka toinen viikko tai ihmisen 165 µg annosta vastaava annos kerran viikossa. Pitkä säilymisaika verkkokalvolla ja vähäisemmässä määrin lasiaisessa muodostavat farmakokineettisen perustan annosteluvälille ihmisellä.

Fomivirseenin metaboliitteja havaittiin verkkokalvolla ja lasiaisessa. Fomivirseeni metaboloituu ekso- ja endonukleaasien vaikutuksesta prosessissa, jossa oligonukleotidien päistä ensin poistetaan nukleotidisekvenssejä, jolloin syntyy lyhentyneitä muotoja, ja lopulta mononukleotidimetaboliitteja. Metaboliittijohdokset ovat sitä lyhyempiä mitä pidempi on annosteluväli. Eritys ulosteiden kautta on vain vähäistä. Pienimolekyyliset metaboliitit metaboloituvat kuten endogeeniset nukleotidit.

Fomivirseenia tai sen oligonukleotidimetaboliitteja voitiin havaita vain vähän tai ei ollenkaan silmän ulkopuolella apinoilla, jotka saivat lasiaisensisäisiä fomivirseeni-injektioita kliinistä käyttöä vastaavilla annoksilla. Fomivirseenin määritettävyyssrajat kudoksissa ja plasmassa ovat suuruusluokkaa pienemmät kuin toksiset oligonukleotidipitoisuudet.

## **Kliiniset tiedot**

Pienessä kliinisessä silmänsisäisen farmakokinetiikan tutkimuksessa, joissa käytetyt annokset olivat 165 µg ja 330 µg, suurimmat havaitut fomivirseenipitoisuudet saatiin tunnin kuluttua lasiaisensisäisestä injektioista. Fomivirseenin  $C_{max}$  lasiaisessa vaihteli välillä 0,01-11,8 µM, kun annos oli 165 µg (n=5), ja välillä 6,2-32,7 µM, kun annos oli 330 µg (n=2). Kahdeksantena päivänä fomivirseenipitoisuus lasiaisessa oli noin 1 % pitoisuudesta, joka oli havaittu tunnin kuluttua injektioista. Tunnin kuluttua injektioista todettiin vain vähän tai ei ollenkaan metaboliaa, mutta 8. päivänä noin 40 % mitattavasta oligonukleotidista oli fomivirseenia. Fomivirseenipitoisuudet lasiaisessa pysyivät *in vitro* EC<sub>50</sub>:n yläpuolella 12. päivään saakka 165 µg annoksen jälkeen, mutta ne eivät olleet enää mitattavissa (< 10 nM) 17. päivänä. Se, ettei plasmassa havaittu mitattavia määriä fomivirseenia eikä sen oligonukleotidimetaboliitteja millään mittauskerralla, viittaa siihen, että pienten fomivirseeniannosten antaminen lasiaisensisäisenä ruiskeena johtaa pääasiassa paikalliseen altistumiseen ja vain vähäisessä määrin tai ei ollenkaan systeemiseen altistumiseen.

Kliiniset farmakokineettiset tiedot ovat hyvin yhdenmukaisia eläinkokeista saatujen tietojen kanssa. Lasiaisen altistuminen fomivirseenille näyttää riippuvan annoksesta. Vaikka puoliintumisaikaa potilaissa ei voitu laskea, eliminaationopeus näytti olevan sama kuin apinoilla siten, että viikon kuluttua antamisesta todettiin mitattavia pitoisuuksia ja 2 viikon kuluttua aine oli lähes täysin hävinnyt. Lasiaisessa todettiin lisäksi eksonukleaasin avulla tapahtuvaa metaboliaa samoin kuin eläinmalleissa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### **Okulaariset siedettävyytutkimukset**

Lasiaisensisäiset fomivirseeni-injektiot aiheuttivat tulehdukselle altistavia reaktioita silmässä sekä kaniineilla että apinoilla kliinistä käyttöä vastaavilla annoksilla. Havaitut silmäreaktiot olivat yhteydessä tulehduksiin. Tulehdusmuutosten kokonaisilmaantuvuus oli samanlainen apinoilla ja potilailla, mutta tulehdusmuutokset olivat apinoilla vakavampia kuin kliinisesti havaitut muutokset. Apinoilla havaittuja muita tulehdusmuutoksia olivat kiinnikkeet, verkkokalvon verisuonitulehdus, verkkokalvontulehdus, värikanalon uudissuonitus ja verkkokalvon irtauma. Silmän altistumista annoksille, jotka olivat suurempia kuin suurin ihmisen lasiaisensisäinen altistusannos, ei voitu tutkia eläimillä tulehdusten vuoksi.

Systeeminen altistuminen oli mitättömän vähäistä lasiaisensisäisen fomivirseeniannon jälkeen eikä systeemistä toksisuutta ilmennyt. Fomivirseeni ei ollut genotoksinen.

Koska fomivirseenin antaminen lasiaisensisäisenä injektiona ei johda lisääntymiselinten altistumiseen, hedelmällisyys- tai teratologisia tutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumbikarbonaatti, natriumkarbonaatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**



Valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä 2-8 °C:ssa (jääkaapissa). Injektiopullo on pidettävä ulkopakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Vitravene on pakattu läpinäkyvään, tyyppin 1 borosilikaattilasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu Teflon-päällysteisellä butyylikumitulpalla ja alumiinisella flip-off-sulkimella. Kussakin 2 ml:n kertaannosinjektiopullossa on 0,25 ml liuosta.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Alkuvalmistelut ja lääkkeen käsittely

Fomivirseeninatrium annetaan lasiaisensisäisenä injektiona (0,025 ml tai 0,05 ml/silmä) sen jälkeen, kun silmään on annettu tavanomaista paikallisuudutetta ja mikrobilääkettä pienellä ruiskulla (esim. tuberkuliiniruiskulla), johon on kiinnitetty 30 G:n neula. Lääkettä annettaessa tulee noudattaa seuraavia ohjeita:

- a. Poista Vitravene-injektiopullon muovikorkki.
- b. Desinfioi kumitulppa 70-prosenttisellä etyylialkoholilla.
- c. Kiinnitä pieneen injektoruiskuun (esim. tuberkuliiniruiskuun) liuoksen imemistä varten 5 µm:n suodattimella varustettu neula (sen varmistamiseksi, ettei ruiskuun pääse tulpan osia).
- d. Ota suodattimella varustetulla neulalla noin 0,15 ml liuosta.
- e. Poista suodattimella varustettu neula ja kiinnitä ruiskuun 30 G:n neula.
- f. Ruiskuta ylimääräinen neste ja ilma pois.

Osittain käytetyt injektiopullot on hävitettävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CIBA Vision Europe, Ltd  
Flanders Road, Hedge End  
Southampton, SO30 2LG  
Ydistynyt kuningaskunta

## **8. NUMERO YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ**

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA MYYNTILUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUVAN EHDOT**
- C. MYYNTILUVAN HALTIJAN ERITYISVELVOITTEET**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA MYYNTILUVAN HALTIJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Myyntiluvan on 28. heinäkuuta 1995 myöntänyt Agence du Médicament, Boulevard Anatole Ranska, 93285 Saint-Denis Cedex, France.

## **B. MYYNTILUVAN EHDOT**

### **• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. liite I. valmisteyhteenveto, 4.2)

## **C. MYYNTILUVAN HALTIJAN ERITYISVELVOITTEET**

Myyntiluvan haltijan on määrätyn aikataulun mukaisesti toteutettava seuraava tutkimusohjelma, jonka tulosten perusteella valmisteen hyöty/haittasuhde arvioidaan vuosittain uudelleen.

Kliiniset tiedot

Hakija on luvannut toimittaa yllämainituin lääkevalmisteen pitkäaikaista turvallisuutta koskevia lisätietoja Seurantaohjelma on aloitettava välittömästi komission päätöksen jälkeen Euroopan unionissa ja Pohjois-Amerikassa. Ohjelma esiteltiin CPMP:lle sen täysistunnessa 20. huhtikuuta 1999, ja se jatkuu niin kauan kuin turvallisuutta koskeva tietokanta myyntilupahakemuksen lisäksi sisältää tiedot vähintään 300 hoidetusta potilaasta ( $\geq 1$  injektio) ja vähintään 100 potilaasta, joita on hoidettu ainakin 6 viikkoa tai kauemmin. Tietokantaa analysoidaan jatkuvasti ja se esitellään CPMP:lle vuosittain.

Hakija on sitoutunut rohkaisemaan hoitavaa lääkäriä toimittamaan turvallisuutta koskevia tietoja käyttämällä tätä tarkoitusta varten laadittua raportointilomaketta. Raportointilomakeluonnos on liitetty suostumusta koskevaan kirjeeseen. Ennen lomakkeen käyttöönottoa siitä keskustellaan kliinikoiden kanssa ja arvioijan on hyväksyttävä se. Tämän jälkeen

- kaikkien tunnettujen anti-CMVR-hoitojen määrääjien on hyväksyttävä raportointilomakkeet
- hakijan myyntiedustajien on pyydettävä raportointilomakkeiden käyttämistä, kun he soittavat hoidon määrääjille
- lääkäreille muistutetaan (puhelimitse), että heidän on toimitettava seurantakäyntejä koskevat raportointilomakkeet.

Hakija pyrkii seuramaan kaikkia potilaita ja yrittää kaikin tavoin saada haltunsa raportointilomaketiedot vähintään 50 %:sta Euroopan unionissa ja Pohjois-Amerikassa hoidetuista potilaista siihen saakka, kunnes edellä mainittuihin lukuihin on päästy.

Hakija on edelleen sitoutunut toimittamaan muutoshakemuksia, jotka ovat mahdollisesti tarpeellisia markkinoinnin jälkeisessä seurantaohjelmassa hankittujen kokemusten valossa.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

Vitravene 6,6 mg/ml injektioneste, liuos  
Fomivirseeninatrium

1,65 mg fomivirseeninatriumia kussakin injektiopullossa (6,6 mg/ml)

Natriumbikarbonaatti, natriumkarbonaatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

2 ml:n kerta-annosinjektiopullo, joka sisältää 0,25 ml liuosta.

Lasiasensisäisesti

Ei lasten ulottuville.

Ks. käyttöohjetta pakkausselosteessa

Käyt. viim.: {kuukausi/vuosi}

Säilytä 2 °C - 8 °C:ssa (jääkaapissa). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Hävitettävä käytön jälkeen.

CIBA Vision Europe, Ltd  
Flanders Road, Hedge End  
Southampton, SO30 2LG  
Yhdistynyt kuningaskunta

EU/0/00/000/000

Erä {numero}

Reseptilääke

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKIINÄT**

Vitravene 6,6 mg/ml injektioneste, liuos

Lasiaisensisäisesti

Käyt.viim.: {kuukausi/vuosi}

Erä {numero}

1,65 mg fomivirseeninatriumia kerta-annosinjektiopulloa kohti

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen. Säilytä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin. Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi puoleen.

Vitravene 6,6 mg/ml injektioneste, liuos.  
Fomivirseeninatrium.

***Mikä on lääkkeen vaikuttava aine?***

Vaikuttava aine on fomivirseeninatrium, jota on lääkkeessä 6,6 mg/ml. Kussakin injektio­pullo­ssa on 1,65 mg fomivirseeninatriumia.

***Mitä muuta Vitravene sisältää?***

Muut lääkkeen sisältämät aineet ovat: natriumbikarbonaatti ja natriumkarbonaatti (ns. puskurit), natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

***Kuka vastaa Vitravenen myynnistä?***

CIBA Vision Europe, Ltd  
Flanders Road, Hedge End  
Southampton SO30 2LG  
Yhdistynyt kuningaskunta

***Kuka vastaa Vitravenen valmistuksesta?***

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

## **1. MITÄ VITRAVENE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

***Mikä Vitravene on?***

Vitravene on injektioneste kirkkaasta lasista valmistetussa injektio­pullo­ssa (0,25 ml).

***Miten Vitravene vaikuttaa?***

Vitravene on viruslääke, joka ehkäisee sytomegaloviruksen (CMV) lisääntymistä. Lääke vaikuttaa vain silmässä olevan viruksen perintöainekseen, ei ihmisen omiin soluihin.

***Mihin Vitraveneä käytetään?***

Vitravene on tarkoitettu CMV-retiniitin paikallishoitoon potilaille, joilla on hankittu immuunipuutosoireyhtymä (AIDS).

***Mikä on CMV-retiniitti?***

CMV-retiniitti on sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttama silmätulehdus, tarkemmin sanottuna silmän takana (verkkokalvolla) olevan valoa aistivan kerroksen tulehdus. CMV on herpestyypinen virus. Aikuisille, joiden infektio­puolustus on normaali, CMV aiheuttaa vain lievän infek­tion, jota ei yleensä tarvitse hoitaa. Niillä potilailla, joilla on hankittu immuunipuutosoireyhtymä (AIDS), virus aiheuttaa usein CMV-retiniitin tai muun CMV-sairauden. CMV vaikuttaa silmän verkkokalvoon ja se saattaa vaikuttaa näkökykyyn ja aiheuttaa jopa sokeutumisen. CMV-retiniitti on hoidettava sokeutumisen vaaran pienentämiseksi.

## **2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VITRAVENEAA**

***Milloin Vitraveneä ei pitäisi käyttää?***

Älä käytä Vitraveneä, jos olet yliherkkä fomivirseenille tai jollekin muulle Vitravenen sisältämälle aineelle tai jos Sinulla on silmän ulko-osien tulehdus.

***Mitä on otettava huomioon, kun potilas on lapsi tai vanhus?***

Vitravenen turvallisuutta alle 18-vuotiaille tai yli 60-vuotiaille ei ole osoitettu.

***Mitä muuta on otettava huomioon?***

Vitravene ei paranna CMV-retiniittiä, mutta sen toistuva käyttö saattaa hidastaa tulehduksen etenemistä ja tästä johtuvia vaurioita. Joskus tulehdus saattaa pahentua ja silloin on ehkä siirryttävä käyttämään muuta hoitoa. On huomattava, että Vitravene tehoaa vain hoidettavassa silmässä olevaan virukseen. CMV voi aiheuttaa infektion myös toisessa silmässä tai muissa kehon osissa. Siksi on tärkeää, että käyt lääkäri(e)n vastaanoto(i)lla sovituin väliajoin, jotta viruksen vaikutusta hoidetussa silmässä ja muualla kehossa voidaan tarkkailla.

***Mitä on otettava huomioon, jos potilas on raskaana tai imettää?***

***Raskaus***

Jos olet raskaana tai aikeissa tulla raskaaksi, saat käyttää Vitravenea vain lääkärisi suostumuksella.

***Imetys***

Jos imetät, saat käyttää Vitravenea vain lääkärisi suostumuksella. Terveystieteiden asiantuntijat suosittavat, että tarttumisen välttämiseksi HIV-infektoituneet naiset eivät imetä lapsiaan missään olosuhteissa.

***Mitä on otettava huomioon ajettaessa tai käytettäessä koneita?***

Vitravenen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole erityistä tietoa. Näön hämärtymistä Vitravenehoidon aikana on kuitenkin raportoitu. Tällaisessa tapauksessa Sinun tulee välttää ajamista ja koneiden käyttöä.

### **3. MITEN VITRAVENEÄ KÄYTETÄÄN**

***Miten Vitravenea käytetään?***

Vitravene on ruiskutettava silmämunan sisällä olevaan hyytelömäiseen aineeseen lähelle tulehtunutta kohtaa (lasiaisensisäinen injektio).

Käytettävän Vitravenen määrä riippuu siitä, onko CMV-retiniittiäsi aikaisemmin hoidettu. Jos olet sairastunut tautiin (vasta todettu) ensimmäistä kertaa, suositeltu annos on 165 µg/silmä (0,025 ml/silmä). Jos sairauttasi on hoidettu aiemmin, suositeltu annos on 330 µg/silmä (0,05 ml/silmä).

Vitravenehoittoon kuuluu kaksi vaihetta: aloitushoito ja ylläpitohoito.

Vasta todettu sairaus:

Aloitushoito: 1 ruiske kerran viikossa kolmen viikon ajan (3 ruisketta).

Ylläpitohoito: 1 ruiske joka toinen viikko.

Aiemmin hoidettu sairaus:

Aloitushoito: 1 ruiske kahden viikon välein (2 ruisketta).

Ylläpitohoito: 1 ruiske neljän viikon välein.

***Mitä valmisteluja ennen Vitravenen antoa tehdään ja miten Vitravenea annetaan?***

Vitravenea saa antaa vain hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ennen ruiskeen antamista lääkäri käyttää paikallispuudutetta (tavallisesti silmätippoja) vähentämään kivuntunnetta silmässäsi. Ruiskeen antaminen silmään on yksinkertainen ja nopea toimenpide. Silmän turvallisuuden lisäämiseksi annetaan myös mikrobilääkkeitä silmätippoina.

**Antotapa (lasiaisensisäinen injektio):**

Seuraavat käyttöohjeet ovat tarkoitettut vain lääkkeen antajalle.

Seuraavia vaiheita tulee noudattaa:

**Alkuvalmistelut ja lääkkeen käsittely**

Hoidettava silmä on puudutettava ja siihen on laitettava mikrobilääkettä. Tämän jälkeen suositetaan seuraavia toimenpiteitä:

- a. Muovikorkki poistetaan Vitraveneinjektiopullosta.
- b. Kumitulppa desinfioidaan 70-prosenttisella etyylialkoholilla.
- c. Pieneen ruiskuun (esim. tuberkuliiniruiskuun) kiinnitetään liuoksen imemistä varten neula, jossa on 5 mikronin suodatin (sen varmistamiseksi, ettei ruiskuun pääse tulpan osia).
- d. Suodattimella varustetulla neulalla imetään noin 0,15 ml liuosta.
- e. Suodattimella varustettu neula poistetaan ja ruiskuun kiinnitetään 30 G:n neula.
- f. Ylimääräinen liuos ja ilma ruiskutetaan pois.

**Ruiskeen antaminen**

- a. Infektoitunut silmämuna pidetään paikoillaan vanupuikolla.
- b. Joko 0,025 ml (165 mikrogrammaa) tai 0,050 ml (330 mikrogrammaa) Vitravenea ruiskutetaan hitaasti kohtaan, joka on 3,5 - 4,0 mm limbuksesta taaksepäin, horisontaalista meridiaania välttäen.
- c. Neula tulee suunnata silmämunan keskelle ja työntää kokonaan sisään ennen lääkkeen ruiskuttamista.
- d. Kun neula vedetään pois, pistokohtaa tulee painaa vanupuikolla vuodon vähentämiseksi.

**Ehdotus ruiskeen antamisen jälkeen suoritettaviksi toimenpiteiksi**

Valon aistiminen ja näköhermon pään perfuusio tulee tutkia oftalmoskoopilla. Jos perfuusio ei ole täydellistä ja silmänsisäinen paine on kohonnut, tulee harkita etukammion parasenteesia.

Potilaan tilaa ja hoitovastetta tulee tarkkailla säännöllisin, potilaan tilan mukaisin väliajoin.

Ruiskeen antamisen jälkeen ilmenevät mahdolliset paikalliset tulehdusreaktiot voidaan saada kuriin paikallisilla tulehduslääkkeillä.

Vitravene on kerta-annosinjektiopulloissa. Osittain käytetyt injektiopullot on hävitettävä.

***Mitä jos Sinulta jää yksi annos väliin?***

Myös hoidon aloittamisen jälkeen on taudin etenemistä sekä hoidettavassa että toisessa silmässä seurattava. Jos Sinulta jää yksi annos väliin, Sinun tulee ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin ja varata häneltä aika niin pian kuin mahdollista.

**4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET*****Mitä haittavaikutuksia Vitravene voi aiheuttaa?***

Kuten kaikilla lääkkeillä, Vitravenella voi olla haittavaikutuksia. Vitravenehoitoa saaneilla potilailla on raportoitu erilaisia haittavaikutuksia. Kaikki havaitut haittavaikutukset liittyvät silmiin ja yleisimpiä ovat: silmänsisäinen tulehdus, silmänsisäisen paineen nousu, silmän valoa aistivan kerroksen (so. verkkokalvon) irtauma, verkkokalvon turvotus tai verenvuoto, sidekalvon verenvuoto, kaihi, kipu ja poikkeava näkökyky.

On tärkeää, että lääkäri tarkastaa silmäsi ja näkösi usein, koska tällöin hän voi seurata lääkehoidon tehoa ja mahdollisia haittavaikutuksia.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, kerro niistä välittömästi hoitavalle lääkärille tai apteekkiin, vaikka et pitäisikään niitä huolestuttavina.

**5. VITRAVENEN SÄILYTTÄMINEN*****Miten Vitraveneinjektiopulloja pitää säilyttää?***

Ei lasten ulottuville. Säilytä 2°C -8 °C:ssa (jääkaapissa). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Älä käytä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

**Tämä seloste on hyväksytty {päivämäärä}**

## Lisätietoja

*Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.*

### **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 Danmark 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 Θεοδορίδης  
Πατρώου 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  
Modcenterstr. 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  
Metsänneidonkuja 10  
FIN-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tfn: +358-203-40000

### **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