

II-10291 der Beilagen zu den Stenographischen Protokollen
des Nationalrates XVIII. Gesetzgebungsperiode



BUNDESMINISTER
für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz
DR. MICHAEL AUSSERWINKLER

A-1031 Wien, Radetzkystraße 2
Telefon: 0222/711 72
Teletex: 322 15 64 BMGSK
DVR: 0649856

GZ 114.140/62-I/D/14/a/93

Herrn
Präsidenten des Nationalrates
Dr. Heinz FISCHER

Parlament
1017 Wien

4642 IAB
1993-06-22
zu 4673/J

Die Abgeordneten zum Nationalrat Petrovic, Renoldner, Freunde und Freundinnen haben am 22. April 1993 unter der Nr. 4673/J an mich beiliegende schriftliche parlamentarische Anfrage betreffend Kritik an der gängigen AIDS-Virus-Theorie gerichtet.

Diese Anfrage beantworte ich wie folgt:

Zu den Fragen 1 bis 3:

Ich teile die Ansicht, daß allgemeine Informationen über mögliche Gesundheitsgefährdungen nicht der Geheimhaltung unterliegen. Zulassungsunterlagen über spezifische Arzneyspezialitäten unterliegen hingegen der Amtsverschwiegenheit, weil sie überaus sensible Betriebs- und Forschungsgeheimnisse beinhalten, die im Interesse der jeweiligen antragstellenden Firma besonders schutzwürdig sind.

Ehe die beiden AIDS-Präparate (AZT und ddC) in Österreich einem Zulassungsverfahren unterworfen wurden, erfolgte deren Evaluierung und Austestung im Rahmen von multizentrischen internationalen klinischen Studien, auch an einigen spezialisierten Zentren in Österreich.

- 2 -

Das geltende Arzneimittelgesetz schreibt vor, daß im Fall einer ersten Erprobung eines neuen Arzneimittels am Menschen die sog. Prüfsubstanz von einem Expertengremium (Arzneimittelbeirat) zu beurteilen ist.

Diese Sachverständigengutachten wurden für die beiden in Rede stehenden Präparate eingeholt, wobei in beiden Fällen eine positive Stellungnahme zu den geplanten Prüfvorhaben abgegeben wurde.

Für die Beurteilung durch den Arzneimittelbeirat ist die Vorlage umfangreicher wissenschaftlicher Unterlagen unumgänglich. Diese Unterlagen setzen sich aus Angaben zur pharmazeutischen Chemie, zur pharmazeutischen Technologie (Herstellung, Zusammensetzung, Stabilität, inkl. Validierungsverfahren) und zu toxikologischen Untersuchungen (Angaben zur akuten, subchronischen, chronischen Toxizität, zur Mutagenität und Reproduktionstoxizität) zusammen.

Sofern es noch keine validierten Ersatz- und Alternativmethoden gibt, werden die erwähnten toxikologischen Daten im Tierversuch ermittelt.

Die entsprechenden vorgelegten Daten wurden alle nach Verfahren entwickelt, die den international anerkannten Standards entsprechen (GMP, GLP).

Jedem Antrag auf Zulassung sind ausreichende Angaben über nicht-klinische und klinische Prüfungen gemäß der Arzneyspezialitätenverordnung (ASpV) §§ 45 - 68 (und bei AIDS-Präparaten EG-Richtlinie 75/318/EWG) anzuschließen. Dies erfolgte auch bei den gegenständlichen AIDS-Präparaten.

Die verwendeten Bestimmungsmethoden entsprachen dem Stand der Wissenschaft.

- 3 -

Für die Zulassung vorgelegte Phase II-Studien mit AZT haben gezeigt, daß die Wirkung von AZT eindeutig gesichert ist; es kommt zu einer signifikanten Lebensverlängerung, die Wahrscheinlichkeit, an einer opportunistischen Infektion zu erkranken, wird deutlich gesenkt, die Lebensqualität daher verbessert.

Hivid^R-ddc: Die Anwendung erfolgt im Rahmen einer Kombinations-therapie mit anderen Virustatika oder im monatlichen Wechsel mit AZT. Der positive Effekt einer erhöhten Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie überwiegt. Wird primär mit einer Kombination AZT/ddc begonnen, kommt es zu einem doppelt hohen T₄-Zellen-Anstieg als bei alleiniger AZT-Therapie.

Die Auflistung der Nebenwirkungen sind in den jeweiligen Fachinformationen enthalten (siehe Beilagen).

Zu den Fragen 4 und 6:

Bei den meinem Ressort bekannten Studien handelt es sich naturgemäß um Arbeiten, die von den Hersteller-Firmen in Auftrag gegeben wurden. Da der Antragsteller seinem Antrag auf Zulassung die Ergebnisse von Studien bzw. Prüfungen zu Grunde zu legen hat, ist es auch seine Aufgabe, für deren Erstellung Sorge zu tragen.

Zu Frage 5:

In Österreich war AZT nie als Krebsmittel zugelassen.

Zu Frage 7:

Die HIV-Infektion verläuft im Durchschnitt mindestens 10 Jahre asymptomatisch. In diesem manifestationsfreien Intervall wird in der Regel kein AZT verabreicht. Es gibt aber Ärzte, die bereits eine frühere Gabe von AZT befürworten.

- 4 -

Zu dem Titel des Le Monde "Das AZT bringt keinen Nutzen für seropositive Personen" wird bemerkt, daß auch in der derzeit geltenden Fachinformation zu AZT dessen Einsatz erst ab einer gewissen Schädigungsstufe des Immunsystems (T Zellzahl) in seiner Wirksamkeit als gesichert bezeichnet wird.

Zu Frage 8:

Es gibt keine Empfehlung des Gesundheitsministeriums und des Obersten Sanitätsrates über die Verabreichung von AZT an HIV-positive Patienten. Grundsätzlich wird die Indikation von Medikamenten im Beipackzettel bzw. in der Gebrauchsinformation geregelt. Die Anwendung von zugelassenen Medikamenten bzw. die Entscheidung darüber erfolgt durch den Arzt.

Zu Frage 9:

Kenntnisse über Behandlungsmöglichkeiten verschiedener Erkrankungen sind Gegenstand des medizinischen Studiums, der ärztlichen Weiterbildung, nationaler und internationaler Studien und entsprechender Publikationen in Fachjournalen.

Eine Zusammenstellung aller Informationen auf dem Gebiet der Behandlungsmöglichkeiten von HIV-Infizierten, die den Sachverständigen meines Ministeriums und den Mitgliedern des Obersten Sanitätsrates über die obengenannten Quellen zugänglich sind, würde eine wissenschaftliche Literaturstudie erforderlich machen, die mit den Grundsätzen der Wirtschaftlichkeit und Zweckmäßigkeit der Verwaltung nicht vereinbar wäre.

Zu Frage 10:

Im Rahmen des GPA ("General program on AIDS") der WHO werden solche vergleichenden Studien zur Zeit vorbereitet. Das Gesundheits-

- 5 -

ressort unterstützt diese und andere Aktivitäten der WHO im Rahmen des GPA durch freiwillige finanzielle Zuwendungen.

Zu Frage 11:

Alle Kinder von HIV-positiven Müttern sind bei Geburt HIV-positiv, weil sie Träger mütterlicher Antikörper sind. Es kann in der Regel zur Zeit nicht sofort festgestellt werden, ob das Kind tatsächlich mit HIV infiziert ist oder ein Träger mütterlicher Antikörper ist. Ist keine Infektion erfolgt, kann fälschlicherweise der Eindruck entstehen, daß eine Heilung stattgefunden hätte.

Ausgewählte

BEILAGEN

ANFRAGE

- 1) Nach der auch von Datenschutz- und AuskunftspflichtexpertInnen geteilten Rechtsauffassung des Grünen Klubs unterliegen allgemeine Auskünfte über Validität von Testverfahren, Zulassungsunterlagen von Arzneimitteln und Informationen über mögliche Gesundheitsgefährdung selbstverständlich NICHT irgendwelchen Geheimhaltungspflichten. Deshalb noch einmal unsere Frage:
Auf welchen Testverfahren beruht die Entwicklung der derzeit in Österreich zugelassenen AIDS-Präparate a) AZT und b) ddc?
- 2) Wer hat die Tests durchgeführt und welcher Art waren
a) die Tierversuche und b) die klinischen Studien (z.B. Doppelblind)?
- 3) Welche a) Nebenwirkungen und b) positiven Wirkungsnachweise können bei diesen Testverfahren festgestellt werden?
- 4) Wie wurde sichergestellt, daß nicht ausschließlich kommerziell an den Produkten AZT und ddc (Retrovir und Hivid) Interessierte diese Prüfungen durchführten?
Welches nicht umsatz-, erlös- oder gewinnbeteiligte Institut (bzw. Einzelperson oder ForscherInnengruppe) hat eine Vergleichsstudie durchgeführt?
- 5) Ist es richtig, daß sich das Präparat AZT als Krebsmittel nicht bewährt hat, und seit 1960 nicht mehr verwendet wurde, bis es als AIDS-Mittel "wiederentdeckt" wurde?
- 6) Ist es zutreffend, daß die angeblichen nützlichen Wirkungsweisen von AZT ausschließlich durch "Wellcome"- Studien, also Studien der Herstellerfirma, belegt werden?
- 7) Sind Ihnen die (positiven) Ergebnisse von US-Studien über Langzeit-HIV-Infizierte, die NICHT mit AZT behandelt wurden und (deshalb?) seit über 10 Jahren ohne AIDS-Symptome leben, bekannt?
Wenn nein, gedenken Sie raschest diese für die betroffene Personengruppe überlebenswichtigen Informationen einzuholen?
(Am 3. April 1993 erschien in "Le Monde" ein ganzseitiger Artikel mit dem Titel "L'AZT n'aurait pas d'effets bénéfiques sur les personnes séropositives"!)
- 8) Wird in Österreich nach dem heutigen Stand der Wissenschaft Jugendlichen und/oder Erwachsenen, die HIV-positiv sind, aber keine Symptome zeigen, die Einnahme von AZT bzw. ddc empfohlen?
Gibt es dazu allgemeine Empfehlungen des Gesundheitsministeriums bzw. des Obersten Sanitätsrates?
Wenn ja, wie lauten diese?

- 9) Die Ausübung von parlamentarischer Kontrolle über das Gesundheitswesen ist ohne Kenntnis der Entscheidungsgrundlagen sowie der Empfehlungen von Ministerium und Oberstem Sanitätsrat unmöglich.
Werden Sie uns alle Ihrem Ressort und dem Obersten Sanitätsrat zur Verfügung stehenden Informationen über die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten von HIV-Infizierten mit und ohne AIDS-Symptomen und deren Ergebnisse mitteilen?
- 10) Werden Sie die notwendigen Mittel für die Durchführung von vergleichenden Studien über die verschiedenen Behandlungsmethoden von AIDS-Patienten zur Verfügung stellen?
- 11) Eine österreichische Tageszeitung berichtete am 6. April d.J. unter dem Titel "Medizinsensation - Kinder von AIDS geheilt" von Kindern in England und Frankreich, die sich angeblich ohne Medikamente, mit Hilfe ihres intakten Immunsystems vom HIV-Virus befreien konnten.
Sind Ihnen derartige Fälle in Österreich bekannt?
Haben die betroffenen Kinder AZT bzw. ddc verabreicht bekommen?
Wie beurteilen Sie derartige Fälle bzw. welche konkreten Rückschlüsse ziehen Sie daraus?

rungen, z. B. schweren Verbrennungen oder Verbrühungen, akuten Entzündungen, sowie nässenden oder eitrigen Dermatosen anwenden.

SST: Auch in der Schwangerschaft und Stillzeit kann Histaxin-Creme bei kleinflächigen Hautveränderungen angewendet werden.

NW: Überempfindlichkeitserscheinungen gegen den Wirkstoff oder die Cremegrundlage können in seltenen Fällen auftreten. Durch die perkutane Resorption des Wirkstoffes kann es bei Erwachsenen zu Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit oder Müdigkeit kommen. In Einzelfällen wurden bei Kindern und Säuglingen auch Unruhe und Verwirrheitszustände beobachtet. Nach dem Absetzen der Behandlung klingen diese Nebenwirkungen rasch und vollständig ab.

WH: Nicht in die Augen einbringen. Zur äußerlichen Anwendung!

PG: 20 g, 100 g.

HK: 36 Monate.

AB: Rpfrei, apothekenpflichtig.

ED: 12. Februar 1992.

Histaxin-Gel

(Z. Nr. 7-00081) A. P. RPF.

Gebrauchsinformation gemäß § 17a AMG

HV: Asta Medica Arzneimittel, Wien.

Z: 1 g enthält 20 mg Diphenhydraminhydrochlorid, 0,25% p-Hydroxybenzoesäurepropylester.

EW: Die Wirksubstanz von Histaxin-Gel ist ein Histaminhemmer mit starker Wirksamkeit gegenüber Empfindlichkeitsreaktionen der Haut. Dieser Wirkstoff, Diphenhydramin, ist gut schmerz- und juckreizstillend. Durch die fettfreie, reizlose und kühlende Gelgrundlage, setzt die Linderung des Juckreizes schon kurz nach dem Auftragen auf die Haut ein. Schwellungen werden durch gefäßabdichtende und entzündungshemmende Eigenschaften des Wirkstoffes verhindert oder zum Verschwinden gebracht.

AG: Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Juckreiz, Schwellungen der Haut nach Insektenstichen, bei Verbrennungen oder Sonnenbrand.

DO: Histaxin-Gel wird auf die betreffende Hautpartie mehrmals täglich aufgetragen und leicht eingerieben.

GA: Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile, die sich durch Auftreten von Juckreiz oder Ausschlägen äußert. Histaxin-Gel nicht bei großflächigen Hautveränderungen, z. B. Verbrennungen oder Verbrühungen, akuten Entzündungen, nässender und eiternder Haut anwenden.

SST: In der Schwangerschaft und Stillperiode kann Histaxin-Gel bei kleinflächigen Hautveränderungen und über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden.

NW: Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder die Gelgrundlage, z. B. Juckreiz, Ausschläge, Schwellungen der Haut können in seltenen Fällen auftreten.

Beim kleinflächigen Auftragen des Gels ist nicht mit einer nennenswerten Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut in den Kreislauf zu rechnen. In Einzelfällen wurden nach großflächiger Anwendung einer Creme mit dem gleichen Wirkstoff bei Kindern und Säuglingen Unruhe und Verwirrheitszustände, bei Erwachsenen Müdigkeit und Mundtrockenheit beobachtet. Nach dem Absetzen der Behandlung klingen diese Nebenwirkungen rasch und vollständig ab.

WH: Bei akuten Entzündungen, nässenden und eiternden Hauterkrankungen ist Histaxin-Gel nicht zu verwenden. Bei Fortbestand der Beschwerden oder wenn der erwartete Erfolg durch die Anwendung nicht eintritt, sowie beim Auftreten von Nebenwirkungen ist ehestens eine ärztliche Betreuung erforderlich. Nicht in die Augen einbringen! Zur äußerlichen Anwendung! Für Kinder unerreichbar aufbewahren. Bei Unklarheiten fachliche Beratung einholen.

PG: 20 g, 100 g.

HK: 36 Monate.

LH: Nicht über 25° C lagern.

AB: Rpfrei, apothekenpflichtig.

ED: 22. Jänner 1991.

Histophtal-Augentropfen

(Z. Nr. 1-18933) A. P. RP.

HV: Metochem, Wien.

Z: 10 Gramm enthalten 3 mg Naphazolin-hydrochlorid, 1 mg Antazolin-hydrochlorid, 2 mg Benzalkoniumchlorid in 0,5% Hydroxypropylmethylcellulose-Lösung (Puroptal-Lösung) mit 150 mg Borsäure zur Pufferung

EW: Antazolin-hydrochlorid wirkt als Antihistaminikum bei bakteriellen Entzündungen lokal anästhesierend und antiallergisch, Naphazolin-hydrochlorid als lokaler Vasokonstriktor bei mechanischen und chemischen Reizungen der Augenschleimhaut. Benzalkoniumchlorid ist ein lokal wirksames Bakteriozid und dient auch als Konservierungsmittel. Die gepufferte Puroptal-Lösung hat lange Haftfähigkeit am Auge und wird gut vertragen.

AG: Zur symptomatischen Behandlung abakterieller Conjunktividen und Blephariden, allergisch bedingter Affektionen der vorderen Augenabschnitte sowie von Bindehautreizungen bei Kontaktlinseinträgern.

AA: Zum Eintropfen in den Bindehautsack.

DO: 3-4mal täglich 1-2 Tropfen.

GA: Überempfindlichkeit gegenüber einen der Bestandteile; Engwinkelglaukom. Nicht bei Kindern unter 2 Jahren verwenden.

SST: Untersuchungen zur Teratogenität liegen nicht vor, die Anwendung während der Schwangerschaft soll nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

NW: Bei Erstapplikation kann gelegentlich ein brennendes Gefühl bzw. Rötung am Auge auftreten.

GE: Bei länger als 14 Tage dauernder Anwendung kann Gewöhnung und Hyperämie am Auge auftreten; sodann soll die Behandlung mindestens 10 Tage ausgesetzt werden.

WH: Weiche Kontaktlinsen sollen während der Behandlung wegen des in den Tropfen enthaltenen Benzalkoniumchlorids nicht getragen werden.

PG: 10 g.

HK: 36 Monate.

LH: Lichtschutz erforderlich, Arzneimittel daher in der Außenverpackung aufbewahren. Nicht über Raumtemperatur (bis 25° C) lagern.

AB: Rp, apothekenpflichtig.

ED: 6. Juni 1991.

Hivid „Roche“ 0,375 mg-Filmtabletten

(Z. Nr. 1-19674) A. P. NR.

H: Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz.

V: Hoffmann-La Roche, Wien.

Z: Eine Filmtablette enthält 0,375 mg Zalcitabin (2',3'-Di-deoxyctyidin; ddC).

EW: Zalcitabin ist eine antivirale Wirksubstanz mit hoher *in vitro*-Aktivität gegen das humane Immunodefizienz-Virus (HIV). Zalcitabin ist ein dem 2'-Desoxycytidin analoges Nucleosid, bei dem die 3'-Hydroxyl-Gruppe durch Wasserstoff ersetzt ist. Zalcitabin inhibiert die Bildung viraler DNA-Ketten. Es ist Substrat der zellulären Desoxykinase und wird durch dieses Enzym in das entsprechende 5'-Triphosphat phosphoryliert. Zalcitabin-Triphosphat ist Substrat der HIV-reversen Transkriptase, wird in entstehende virale DNS eingebaut und bewirkt dadurch den vorzeitigen Abbruch der Synthese.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Zalcitabin wurde in Studien an HIV-infizierten Patienten untersucht.

Absorption

Nach oraler Verabreichung wird Zalcitabin schnell und nahezu vollständig im Gastrointestinaltrakt absorbiert. Im Vergleich zur intravenösen Applikation beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit 86%. Maximale Plasmakonzentrationen wurden nach 0,5-1,5 Stunden gemessen. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wird die Absorptionsrate um ca. 14% reduziert. Die maximale Plasmakonzentration nimmt um 35% ab, und die doppelte Zeitspanne (1,6 h, $C_{max} = 15,5$ ng/ml, $AUC = 62$ ngxh/ml) ist notwendig, um diese zu erreichen, verglichen mit der Einnahme von Zalcitabin ohne gleichzeitige

Nahrungsaufnahme (0,8 h, $C_{max} = 25,2$ ng/ml, $AUC = 72$ ngxh/ml).

Distribution

Das pharmakokinetische Verhalten von Zalcitabin ändert sich nahezu nicht durch 3mal tägliche Verabreichung. Die Akkumulation des Wirkstoffs im Plasma ist unbedeutend. Zalcitabin ist zu weniger als 4% an Plasmaproteine gebunden; dies zeigt, daß Interaktionen durch Verdrängung von Plasmaproteinbindungsstellen nicht zu erwarten sind.

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt 37,3 Liter. Zalcitabin durchdringt die Blut-Hirn-Schranke. Im Liquor wurde Zalcitabin im Verhältnis von 9 bis 37% der Plasmakonzentration nachgewiesen. Es gibt keine Erkenntnisse darüber, ob Zalcitabin in die Muttermilch übertritt.

Metabolismus

Nur ein unbedeutender Anteil von Zalcitabin wird in der Leber metabolisiert.

Elimination

Die Körper-Clearance von Zalcitabin beträgt 285 ml/min. Zalcitabin wird innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme zu 70% unverändert renal ausgeschieden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 Stunden und kann je nach Patient zwischen 1-3 Stunden variieren.

Resistenz

Bisher liegen keine Berichte über eine Resistenzentwicklung gegenüber Zalcitabin vor. Von Patienten, die über längere Zeit mit Zidovudin (= AZT, Retrovir) behandelt worden waren, wurden AZT-resistente Stämme isoliert.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen
Es liegen keine Daten für ältere Patienten oder Patienten mit Nieren- bzw. Leberinsuffizienz vor.

Die pharmakokinetischen Parameter von Zalcitabin wurden durch die langfristige gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin nicht verändert. Die umgekehrte Frage, ob Zalcitabin die Kinetik von Zidovudin verändern könnte, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden.

AG: Zur Behandlung von Patienten, die an AIDS bzw. AIDS-related-complex (ARC) erkrankt sind, und zwar
 o in Form einer Monotherapie als Alternative zu Zidovudin (Retrovir), d. h., bei Patienten mit Zidovudin-Resistenz und/oder Zidovudin-Unverträglichkeit, da die Behandlung mit Zalcitabin weniger wirksam ist als mit Zidovudin,

und
 o in Form einer Kombinationstherapie mit Zidovudin bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (T4-Helferzellzahl $\leq 200/mm^3$).

Die Behandlung darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die in der AIDS-Therapie erfahren sind.

AA: Die Filmtabletten sollen ca. 1 Stunde vor den Mahlzeiten möglichst auf nüchternen Magen, mit viel Wasser eingenommen werden.

DO: Monotherapie

0,75 mg Zalcitabin dreimal täglich im Abstand von jeweils 8 Stunden, d. h. 2,25 mg Zalcitabin pro Tag. Beim Auftreten von

- Symptomen einer peripheren Neuropathie (z. B. Gehfühlverlust, Kribbeln, Brennen, ausstrahlende Schmerzen in die unteren Extremitäten, Verlust der Vibrationswahrnehmungen oder des Fersenreflexes) und/oder

- anderen mittleren bis schweren Nebenwirkungen muß die Gabe von Zalcitabin unterbrochen werden. Erst nach dem Abklingen der Symptome bzw. Nebenwirkungen soll die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis unter größter Vorsicht fortgesetzt werden, und zwar mit 0,375 mg Zalcitabin dreimal täglich im Abstand von jeweils 8 Stunden, d. h. 1,125 mg Zalcitabin pro Tag.

Treten auch bei dieser reduzierten Dosis Nebenwirkungen auf, muß die Behandlung mit Zalcitabin abgebrochen werden.

Kombination von Zalcitabin (Hivid) und Zidovudin (Retrovir):

0,75 mg Zalcitabin gleichzeitig mit 200 mg Zidovudin dreimal täglich im Abstand von jeweils 8 Stunden,

d. h. 2,25 mg Zalcitabin und 600 mg Zidovudin pro Tag.

Eine eventuell notwendige Dosisanpassung während der Kombinationstherapie mit Zalcitabin und Zidovudin soll für die einzelnen Wirkstoffe individuell erfolgen:

Bei Patienten, deren Nebenwirkungen auf Zidovudin zurückzuführen sind (vor allem Anämie, Granulozytopenie), sollte zunächst nur die Dosierung von Zidovudin reduziert werden. Entsprechend muß die Dosierung von Zalcitabin eingeschränkt bzw. unterbrochen werden, wenn Nebenwirkungen auftreten, die mit diesem Wirkstoff in Zusammenhang stehen (vor allem periphere Neuropathie).

Beim Auftreten von ausgeprägter Anämie und/oder Granulozytopenie ist jedoch die Kombinationstherapie, d. h. die Gabe von Zidovudin und auch von Zalcitabin, abzubrechen, und zwar so lange, bis sich das Knochenmark wieder regeneriert hat.

In weniger ernsten Fällen von Anämie und/oder Granulozytopenie wird eine Halbierung der täglichen Zidovudin-Dosierung empfohlen (100 mg Zidovudin alle 8 Stunden). In Abhängigkeit von den hämatologischen Werten kann die Dosis schrittweise wieder erhöht werden.

Die minimal wirksame Dosis bei Erwachsenen und die Dosierung für Kinder sind noch nicht genügend bekannt.

Da noch keine Daten bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten vorliegen, sollte die Dosierung an die jeweiligen Parameter angepaßt werden.

GA: Überempfindlichkeit gegen Zalcitabin; akute Pankreatitis.

Besondere Vorsicht ist geboten bei

- o Patienten mit peripherer Neuropathie jeder Ätiologie (inklusive Neuropathie infolge der AIDS-Erkrankung oder der Einnahme anderer Arzneimittel); Patienten mit konstant schwachen Symptomen von Dysästhesie können eventuell Zalcitabin vertragen, ohne daß es zu einer Intensitätszunahme der Neuropathie kommt;
- o Patienten mit chronischer Pankreatitis, Pankreatitis in der Anamnese oder einer Disposition dazu (Alkoholabusus, parenterale Ernährung, erhöhte Serum-Amylase-Konzentrationen, abnehmende Kalzium-Werte);
- o Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, da Zalcitabin hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden wird;
- o Frauen im gebärfähigen Alter (siehe auch Kapitel „Besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung“).

Generell mag es sinnvoll erscheinen, eine mögliche Verstärkung der Nebenwirkungen gegen den Nutzen einer Therapie abzuwägen. Bei der Kombinationstherapie mit Zidovudin sind die Gegenanzeigen von Retrovir zu beachten.

SST: Über die Anwendung von Zalcitabin während der Schwangerschaft liegen keine Daten vor. In Tierexperimenten konnte jedoch ein teratogener Effekt von Zalcitabin nachgewiesen werden. Zalcitabin soll daher nur dann bei schwangeren Frauen verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen für die Patientin das foetale Mißbildungsrisiko übersteigt.

Es ist nicht bekannt, ob Zalcitabin in die Muttermilch übertritt. Eine Exkretion von Zalcitabin in die Muttermilch kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der in diesem Falle zu erwartenden ersten Nebenwirkungen für den Säugling, wird empfohlen, während der Therapie mit Zalcitabin nicht zu stillen.

NW: Generell ist zu bemerken, daß es schwierig ist, zwischen Nebenwirkungen und Symptomen der Grundkrankheit zu unterscheiden.

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Monotherapie bisher beobachtet:

Nervensystem: häufig: periphere Neuropathie, Kopfschmerzen; selten: Tremor, Schwindel; verminderte Konzentration, Konfusion, Somnolenz, Schlafstörung. Depression, Amnesie;

Gastrointestinaltrakt: häufig: Stomatitis ulcerosa; selten: Anorexie, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis bzw. Stomatitis aphthosa, Glossitis, Pharyngitis, Ulcus oesophagi, Schmerzen im Bereich der Speiseröhre, Dyspepsie, Pankreatitis, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung, rektale Hämorrhagie, Hämorrhoiden, Ulcus rectalis;
Haut: selten: Dermatitis, makulopapulöser Ausschlag, Urticaria, Juckreiz, Alopezie;
Hamtrakt: selten: akutes Nierenversagen, erhöhte Miktionsfrequenz;
Leber: selten: Hepatitis, Hepatolytischer Zellschaden;
Skelettmuskulatur: selten: Muskel- und Gelenkschmerzen, Beinkrämpfe;
Herz-Kreislauf: selten: Hypertonie;
Respirationsstrakt: selten: Dyspnoe, Husten;
Laborbefunde: häufig: Erhöhung der SGPT und SGOT; selten: Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Anämie, Leukopenie bzw. Neutropenie, Eosinophilie;
Sonstige: selten: Asthenie, Gewichtsverlust, Fieber, allgemeine Schmerzen, Augenschmerzen, Xerophthalmie, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Erkrankung des Zahnfleisches, Brustschmerzen, substernale Schmerzen.
Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Kombinationstherapie bisher beobachtet:
Nervensystem: häufig: periphere Neuropathie, Kopfschmerzen;
Gastrointestinaltrakt: häufig: Stomatitis ulcerosa, Pharyngitis, Bauchschmerzen, Erbrechen;
Haut: häufig: Exanthem, Urticaria;
Skelettmuskulatur: häufig: Myalgie;
Laborbefunde: häufig: Anämie, Leukopenie bzw. Neutropenie; selten: Erhöhung der SGPT und SGOT, Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Eosinophilie;
Sonstige: häufig: Asthenie.
WW: Da noch wenig Erfahrungen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegen, sollten die folgenden Hinweise sorgfältig beachtet werden:
Pharmakokinetische Untersuchungen an Patienten, die mit Zalcitabin und Zidovudin in Kombinationstherapie behandelt wurden, zeigten, daß die Absorption, der Metabolismus und die Elimination von Zalcitabin durch Zidovudin nicht verändert wurden. Der Einfluß anderer Medikamente auf die Pharmakokinetik von Zalcitabin wurde noch nicht untersucht.
Zalcitabin soll mit Arzneimitteln, die periphere Neuropathien verursachen können, nicht gleichzeitig verabreicht werden. Insbesondere ist die gleichzeitige Anwendung von Chloramphenicol, Iodoquinol, Ethionamid, Gold, Ribavirin, Vincristin, Cisplatin, Disulfiram, Glutethimid, Hydralazin und Nitrofurantoin zu vermeiden.
Patienten, die zur Prophylaxe und zur Behandlung von opportunistischen Infektionen gleichzeitig andere Arzneimittel (z. B. Dapson, Phenytoin, Isoniazid oder Pyridoxin) einnehmen, sollten hinsichtlich Anzeichen von peripherer Neuropathie beobachtet werden.
Ist eine Behandlung mit Metronidazol notwendig, so muß die Therapie mit Zalcitabin zeitweise unterbrochen werden. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn der Patient auf Symptome einer peripheren Neuropathie sorgfältig untersucht wurde und keine diesbezüglichen Anzeichen zeigt.
Die Therapie mit Zalcitabin muß auch zeitweise unterbrochen werden, wenn Arzneimittel, die eine Pankreatitis verursachen können, verabreicht werden müssen. Insbesondere bei der intravenösen Anwendung von Pentamidin zur Behandlung einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie, sollte die Therapie mit Zalcitabin ausgesetzt und erst 2 Wochen nach Absetzen von Pentamidin wieder begonnen werden.
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit möglichen toxischen Effekten auf die Niere (z. B. Amphoterin B), kann eine additive bzw. synergistische toxische Wirkung ergeben. Durch die eventuelle Beeinflussung der renalen Clearance entsteht ein Risiko für periphere Neuropathien und andere Nebenwirkungen.
Deshalb sollten diese Patienten regelmäßig, auch hinsichtlich ihrer Laborwerte, untersucht werden. Im Falle

einer signifikanten Verminderung der Nierenfunktion soll daher die Therapie mit Zalcitabin unterbrochen werden.
Analgetika sollten möglichst nicht gleichzeitig mit Zalcitabin eingenommen werden.
WH: Vor Beginn einer Monotherapie sollen die Patienten neurologisch untersucht und die T4-Helferzellzahl bestimmt werden, um das Stadium der Erkrankung festzustellen. Eine periodische Untersuchung des Blutbildes und die Durchführung von Labortests wird empfohlen. Die Serum-Amylase sollte bei Patienten bestimmt werden, die bereits in der Vergangenheit erhöhte Amylase-Werte hatten, an Pankreatitis erkrankt sind oder unter dem Risiko einer solchen Erkrankung stehen, alkoholabhängig sind oder vollständig parenteral ernährt werden. Patienten, die an peripherer Neuropathie jeder Ätiologie leiden, sind hinsichtlich ihrer neurologischen Funktionen sorgfältig zu beobachten.
Patienten, die einer Kombinationstherapie unterzogen werden und eine verminderte Knochenmarksreserve haben, insbesondere Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer HIV-Erkrankung, sind hinsichtlich ihrer hämatologischen Werte regelmäßig zu untersuchen, um rechtzeitig eine Anämie oder insbesondere eine Granulozytopenie zu diagnostizieren.
Dosierungsänderungen infolge ausgeprägter Anämie und/oder Granulozytopenie entbinden nicht von zusätzlich notwendigen therapeutischen Maßnahmen.
Bei Patienten mit Hyperglykämie ist die Blutglukose regelmäßig zu bestimmen.
Die Nierenfunktion soll insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die unter Verdacht stehen, Nierenversagen zu verursachen, regelmäßig überprüft werden.
Nicht nur im Hinblick auf die Grundkrankheit, sondern auch auf eine mögliche teratogene Wirkung von Zalcitabin, darf Hivid nur nach Anwendung wirksamer Kontrazeptiva eingenommen werden.
Die Patienten müssen davon in Kenntnis gesetzt werden, daß

- o periphere Neuropathie und Pankreatitis zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören; die Patienten sollten die ersten Symptome erkennen können;
- o das Auftreten erster Anzeichen von Nebenwirkungen bzw. alle Änderungen des Krankheitsbildes dem behandelnden Arzt sofort zu melden sind;
- o die vorgeschriebene Dosierung unbedingt eingehalten werden muß und nicht eigenmächtig erhöht werden darf;
- o die Behandlung kein Ersatz für Maßnahmen zur Verhinderung der HIV-Übertragung ist;
- o je nach individueller Verträglichkeit das Reaktionsvermögen beeinträchtigt sein kann.

Überdosierung
Mangelnde Erfahrung mit akuten Überdosierungen ist eine Charakterisierung möglicher Folgeerscheinungen und die Empfehlung wirksamer Gegenmaßnahmen zur Zeit noch nicht möglich.
PG: 100 Stück.
HK: 24 Monate.
LH: Nicht über 25° C lagern. Vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
AB: NR, apothekenpflichtig.
ED: 7. April 1992.
Hivid „Roche“ 0,75 mg-Filmtabletten (Z. Nr. 1-19670) A. P. NR.
H: Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz.
V: Hoffmann-La Roche, Wien.
Z: Eine Filmtablette enthält 0,75 mg Zalcitabin (2',3'-Di-deoxycytidin; ddC).
EW bis WH: Siehe Hivid „Roche“ 0,375 mg-Filmtabletten.
PG: 100 Stück.
HK: 24 Monate.
LH: Nicht über 25° C lagern. Vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
AB: NR, apothekenpflichtig.
ED: 7. April 1992.

HMS Allergan Liquifilm-Augentropfen (Z. Nr. 15.219) A. P. RP.

AF: Suspension.
H: Allergan Pharmaceuticals, Irvine, Kalifornien, USA.
V: Allergan, Wien.
Z: 1 ml wäßrige Suspension enthält (1 Tropfen entspricht 0,03 ml) 10 mg Medryson; als Konservierungstoffe: 1,27 mg Natrium-ADTA, 0,04 mg Benzalkoniumchlorid; als Trägersubstanz: 14 mg Liquifilm (Polyvinylalkohol).
EW: Medryson, ein synthetisches Steroid (auch Hydroxymesteron genannt), gehört zur Gruppe der mit Progesteron als mit anderen bekannten Steroiden auf. Bei tropischer Anwendung entfaltet Medryson eine nachhaltige antiinflammatorische und antiallergische Wirkung.
Die Trägersubstanz Liquifilm bewirkt innerhalb von wenigen Minuten die Bildung eines optisch klaren Films, durch den die Wirkstoffe bis zu 4 Stunden in engem Kontakt mit dem Krankheitsherd bleiben.
AG: Leichtere Formen von allergischen und nicht bakteriellen Entzündungen wie allergische Konjunktivitis, Konjunktivitis vernalis und Episkleritis, Epinephrin-Überempfindlichkeit.
AA: Zum Einträufeln in den Bindehautsack.
AH: Flaschen vor Gebrauch schütteln.
DO: Alle 2-4 Stunden 1 Tropfen in den Bindehautsack einträufeln. Zur Sicherung des therapeutischen Erfolges sollte die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen werden.
GA: Akute nicht behandelte Infektionen des Auges. Überempfindlichkeit gegen einen der Konservierungsstoffe.
SST: Ausreichende Erfahrung über die Anwendung bei Schwangeren liegt nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht.
MW: Gelegentlich kann nach dem Eintropfen vorübergehend ein leichtes Brennen auftreten.
WH: Bei länger andauernder Anwendung, z. B. in chronischen Fällen, sind durch monatliche Augenuntersuchungen Komplikationen auszuschließen.
Hinweis für Kontaktlinsträger:
Die meisten Augenerkrankungen machen das sofortige Absetzen des Kontaktlinsentragens erforderlich. Auf alle Fälle sollten Augenpräparate, falls vom Augenarzt verordnet, nicht während des Tragens, sondern vor dem Einsetzen bzw. nach der Herausnahme von Kontaktlinsen angewendet werden.
PG: 5 ml.
HK: 24 Monate.
LH: Vor Frost schützen. Lichtschutz erforderlich.
AB: Rp, apothekenpflichtig.
ED: 24. Juli 1990.

Hofcomant-Filmtabletten (Z. Nr. 1-18013) A. P. RP.

HV: Hofmann, Salzburg-Anif.
Z: 1 Filmtablette enthält: Amantadinsulfat 0,1 g.
EW: Amantadinsulfat stellt seit Jahren ein wirksames Prinzip bei der Behandlung des Morbus Parkinson dar. Seine Wirkung als Antiparkinsonmittel beruht darauf, daß es die Verfügbarkeit von Dopamin an den dopaminergen Synapsen erhöht (wobei folgende Mechanismen eine Rolle spielen: Steigerung der Dopaminsynthese, Dopamin-Freisetzung aus den präsynaptischen Terminalen, Hemmung seiner Rückresorption in die Terminalen). Beim Parkinsonsyndrom führt der Dopaminmangel im Corpus striatum zur Störung des dopaminergen Transmittersystems. Das führt zu den Symptomen Akinese, Tremor und Rigor. Abhängig vom Schweregrad des Krankheitsbildes und welche Symptome dabei im Vordergrund stehen, wird die Behandlung als Monotherapie mit den verschiedenen Behandlungsprinzipien Amantadin, Anticholinergika und L-Dopa oder als Kombinationstherapie durchgeführt.

Die Wirkungsweise bei Herpes zoster von Amantadinsulfat ist unklar. Im Akutstadium des Zoster besteht immerhin die Möglichkeit einer virostatistischen Wirkung, die zum Rückgang der Schmerzen und Effloreszenzen führt. Im chronifizierten Neuritisstadium ist jedoch die beschriebene Besserung mit Virostase nicht zu erklären, sodaß hier offenbar auch noch ein schmerzstillender Wirkungsmechanismus bestehen muß. Amantadin wird praktisch unverändert im Harn ausgeschieden und tritt auch in die Muttermilch über.
AG: Symptome der Parkinsonschen Erkrankung wie z. B. Steifheit (Rigor) und Bewegungsarmut bzw. Unbeweglichkeit (Hypo- bzw. Akinese), der Tremor wird weniger gut beeinflusst.
Bei der Therapie des akuten Herpes zoster und der post-zosterischen Neuralgie können die Hofcomant-Filmtabletten unterstützend zur Hofcomant-Infusionstherapie eingesetzt werden.
AA: Oral, jeweils nach dem Essen.
Es ist zweckmäßig, daß die letzte tägliche Dosis bis zum späten Nachmittag eingenommen wird, um bei empfindlichen Patienten Einschlafstörungen zu vermeiden.
DO: Hofcomant-Filmtabletten bei Morbus Parkinson: Die Therapie mit Hofcomant-Filmtabletten muß auf den jeweiligen Krankheitsfall abgestimmt werden. Aus diesem Grund sind lediglich Richtdosen für Erwachsene angeführt.
In den ersten 4 bis 7 Tagen der Behandlung: 1-2 Tabletten pro Tag. Danach Steigerung auf 2-4 Tabletten pro Tag; bei Herpes zoster: Zur Unterstützung der Infusionstherapie mit Hofcomant-Plastikinfusionsflasche können Hofcomant-Filmtabletten in einer Dosierung von 2-3 Tabletten/die eingesetzt werden.
Eine länger dauernde ausschleichende Medikation über Wochen bis Monate hat sich als sinnvoll erwiesen, da fallweise Schmerzrezidive auftreten können.
GA: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
 - Engwinkelglaukom
 - Myasthenia gravis
 - Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre
 - schwere psychische Störungen und Verwirrheitszustände auch in der Anamnese
 - schwere Niereninsuffizienz
 - schwere Leberinsuffizienz
Vorsicht bei Patienten mit:
 - Weitwinkelglaukom
 - Prostataadenom
 - Neigung zu Hypotonie oder Tachykardie
 - Epilepsie
 - ausgeprägte zerebrale Gefäßsklerose (es kann zu psychotischen Komplikationen kommen)
 - Herzinsuffizienz, Odemneigung
 - sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Sympathikomimetika und Appetitzüglern (Blutdruckkontrolle)
NW: In einzelnen Fällen können, vor allem zu Beginn der Behandlung Nebenwirkungen in Form von leichten Kopfschmerzen, Nervosität, erhöhte Erregbarkeit, Lethargie, Halluzinationen (bei sehr hohen Dosen), Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Schwindel, Obstipation, Appetitlosigkeit oder Übelkeit auftreten, die meist nach einigen Tagen von selbst oder nach Reduzierung der Dosis wieder verschwinden.
Ferner sind Nebenwirkungen, wie sie bei Anticholinergika bekannt sind (z. B. Seh- oder Sprachstörungen, Mundtrockenheit, Palpitation oder Harnretention) sowie Konvulsionen, depressive Zustände, orthostatische Hypotonie, periphere Ödeme mit Herzinsuffizienz, Leukopenie, Exantheme und Livedo reticularis beobachtet worden.
WW: Anticholinergika, Orphenadrin, zentralnervösmitlernde Substanzen (Appetitzügler, Sympathikomimetika) und Alkohol werden in ihrer Wirkung verstärkt.
WH: Bei der kombinierten Behandlung mit anderen Antiparkinsonmitteln ist zu beachten:
 1. für Anticholinergika eine mögliche Verstärkung zentralnervöser, gastrointestinaler und anticholinergisch bedingter Störungen

DO: Einmal täglich - vorzugsweise am Abend - möglichst dünn auf die betroffenen Hautareale auftragen. Durch die Anwendung sollte eine leichte Rötung der Haut bewirkt werden, die jedoch kein stärkeres Unbehagen hervorruft.

Bei zu starker Reaktion Anwendung nur jeden zweiten oder dritten Tag. Bei fehlender Reaktion Anwendung zwei- bis dreimal täglich.

Erste therapeutische Effekte treten nach zwei bis drei Wochen auf; für einen definitiven Behandlungserfolg muß die Therapie jedoch acht bis zehn Wochen weitergeführt werden.

Erhaltungstherapie: zwei- bis dreimal wöchentlich.
GA: Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile. Akute Dermatitiden, akutes Ekzem, Rosacea. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Ekzemeigung. Für die Anwendung bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

SST: Obwohl reproduktionstoxikologische Studien bei Anwendung therapeutischer Dosen weder embryotoxische noch teratogene Wirkungen zeigten, sollte in der Schwangerschaft, aber auch in der Stillperiode der Nutzen der Therapie gegenüber einem potentiellen Risiko abgewogen werden.

NW: Nach dem Auftragen des Präparates kann kurzfristig ein Gefühl der Wärme oder des Brennens auftreten. Zwischen der 1.-5. Behandlungswoche kann sich die Haut etwas röten; bei zu starker Hautreizung sollten die Abstände zwischen den Anwendungen verlängert werden. Eine geringe Hautreizung ist jedoch zur Erzielung der Heilung nötig.

Ein scheinbares Aufflammen von Entzündungserscheinungen beruht auf der Wirkung des Präparates auf tiefe, vorher unsichtbare Hautunreinheiten.
WW: Vorsicht bei gleichzeitiger Behandlung der Haut mit anderen Präparaten, besonders mit Schälmitteln, stark austrocknenden Seifen oder Kosmetika, sowie Produkten mit hoher Alkoholkonzentration oder Anteil an Adstringenzien.

Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte vermieden werden.

WH: - Nicht in Berührung mit Augen und Schleimhäuten bringen. Sollte dies trotzdem vorkommen, so empfindlich sich eine gründliche Spülung mit Wasser.
- Nach jeder Anwendung die Hände gründlich waschen.
- Die Exposition der behandelten Körperstellen gegenüber Sonnen- bzw. künstlicher UV-Strahlung ist während der Behandlung möglichst zu vermeiden, ebenso extreme Wind- oder Kälteexposition.
- Patienten mit Sonnenbrand sollten diesen vor dem Beginn der Behandlung oder vor der Weiterbehandlung mit tretinoinhaltigem Gel abheilen lassen.

PG: 30 g.
HK: 36 Monate.
LH: Nicht über 25° C lagern.
AB: Rp. apothekenpflichtig.
ED: 10. August 1990.

Retin-A 0,05%-Tupfer (Z. Nr. 16.115) A. P. RP.

H: Cilag, Schaffhausen, Schweiz.
V: Janssen & Cilag Pharma, Wien.
Z: 100 g alkoholische Lösung enthalten 0,05 g Tretinoin. 1 Tupfer beinhaltet: 1,4 ml (= 1,33 g) Tretinoin-Lösung ca. 0,7 mg Tretinoin.

EW und AG: Siehe Retin-A 0,025%-Gel.

AA: Retin-A-Lösung nach gründlicher Reinigung der Haut mittels Tupfer auf die betroffenen Hautgebiete auftragen und möglichst dünn und gleichmäßig verteilen.

DO: Ein Tupfer ist ausreichend für die Behandlung des Gesichtes oder eines dieser Größe entsprechenden Hautgebietes. Die Behandlung eines größeren Areales erfordert die Verwendung eines weiteren Tupfers. Weiters siehe Retin-A 0,025%-Gel.

GA bis WH: Siehe Retin-A 0,025%-Gel.
PG: 30 Stück.
HK: 48 Monate.

LH: Nicht über 25° C lagern.
AB: Rp. apothekenpflichtig.
ED: 10. August 1990.

Retrovir 100 mg-Kapseln (Z. Nr. 1-18276) A. P. NR.

H: The Wellcome Foundation, London, England.
V: Wellcome Austria Pharma, Wien.

Z: 1 Kapsel enthält 100 mg Zidovudin (3'-Azido-3'-desoxythymidin).

EW: Zidovudin ist eine antivirale Substanz mit hoher in-vitro-Aktivität gegen Retroviren, einschließlich des Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Zidovudin wird sowohl in infizierten als auch in nichtinfizierten Zellen durch die zelluläre Thymidinkinase zum Monophosphat (MP) phosphoryliert. Die weitere Phosphorylierung von Zidovudin-MP zum Diphosphat (DP) und dann zum Triphosphat (-TP-)Derivat wird durch die zelluläre Thymidylatkinase und andere unspezifische Kinasen katalysiert. Zidovudin-TP wirkt als Inhibitor und Substrat der viralen reversen Transkriptase. Durch den Einbau von Zidovudin-TP in die DNS-Kette und nachfolgenden Kettenabbruch wird die Bildung proviraler DNS blockiert.

Die Affinität von Zidovudin-TP für die HIV-codierte reverse Transkriptase ist ca. 100fach höher als für die zelluläre DNS-Polymerase Alpha. Zidovudin erwies sich in mehreren zellulären in-vitro-Mutagenitätstests als schwach mutagen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Bei den Karzinogenitätsstudien wurden nach hohen Anfangsdosen an Mäusen und Ratten nach 19 bzw. 20 Monaten vaginale Neoplasien festgestellt. Andere Tumoren wurden nicht beobachtet. Die klinische Signifikanz der Ergebnisse dieser Karzinogenitätsstudien bei Nagern für die Anwendung am Menschen ist jedoch nicht bekannt.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität. Bei sehr hohen Dosen wurde jedoch ein statistisch signifikanter Anstieg der fötalen Resorption festgestellt.

Pharmakokinetik:
Zidovudin wird aus dem Darm gut resorbiert. Bei allen untersuchten Dosierungen betrug die Bioverfügbarkeit 60-70%. Die durchschnittlichen maximalen (C^{max}) und minimalen (C^{min}) steady-state-Plasmakonzentrationen nach oralen Dosen von 5 mg/kg KG alle 4 Stunden betragen 7,1 und 4,0 µM (bzw. 1,9 und 0,1 mcg/l ml).

Limitierten Daten zufolge betragen die C^{max} und C^{min}-Werte nach oralen Dosen von 200 mg alle 4 Stunden ca. 3,5 und < 0,5 µM (bzw. 1,0 und < 0,1 mcg/ml), nach oraler Gabe von 250 mg alle 4 Stunden 4,4 und 0,4 µM (bzw. 1,2 und 0,1 mcg/ml). Bei Studien mit Zidovudin i. v. betrug die terminale Plasmahalbwertszeit ca. 1,1 Std. Da die renale Clearance von Zidovudin ein Vielfaches der Kreatinin-Clearance beträgt, weist dies auf eine signifikante tubuläre Sekretion hin.

50-80% der verabreichten Dosis werden in Form des Metaboliten Zidovudin-5'-Glukuronid mit dem Harn ausgeschieden. Andere Metaboliten wurden nicht beobachtet.

Nach längerdauernder Verabreichung betrug die durchschnittliche Liquorkonzentration von Zidovudin ca. 50% der entsprechenden Plasmaspiegel. Die Plasmaproteinbindung von Zidovudin ist relativ gering (34-38%). Wechselwirkungen durch Verdrängung von den Protein-Bindungsstellen sind nicht zu erwarten. Für Kinder und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen limitierte pharmakokinetische Daten vor, für ältere Patienten stehen noch keine Daten zur Verfügung.

AG: Zur Behandlung von Patienten im Frühstadium einer HIV-Infektion, wie z. B. Patienten mit HIV-assoziierten Symptomen und/oder prognostischen Merkmalen einer Progression. Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit T₄-Werten (T-Helferzellen) unter 500/mm³ nachgewiesen.

Retrovir ist ferner indiziert bei fortgeschrittenen HIV-Infektionen, wie dem erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS) oder AIDS-related complex (ARC). In Anbetracht des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wird aufgrund der vorliegenden Daten der therapeutische Einsatz von Retrovir vor Erreichen des Endstadiums der Erkrankung empfohlen.

AA: Kapseln mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

DO: Zu Therapiebeginn wird eine Dosierung von 200 mg alle 4 Stunden (= 1200 mg/Tag) bzw. ca. 3 mg/kg KG empfohlen. Die bisher angewendeten Dosierungsschemata umfaßten einen Dosisbereich zwischen 500 und 1500 mg/Tag. Die Erhaltungsdosis betrug bei den meisten Patienten 1000 mg/Tag. In manchen Fällen ist je nach Stadium der Erkrankung und Berücksichtigung anderer relevanter Faktoren wie Knochenmarksstatus und Körpergewicht auch eine niedrigere Erhaltungsdosis möglich. Die Wirksamkeit niedrigerer Dosen zur Behandlung oder Vorbeugung HIV-assoziiierter neurologischer Störungen wurde jedoch noch nicht nachgewiesen.

Bei Patienten, bei denen die Gefahr hämatologischer Toxizität besteht, wie z. B. Patienten mit präexistenten Knochenmarksschäden zu Beginn der Behandlung, speziell im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei Hämoglobin-Werten zwischen 7,5-9 g/dl oder bei Werten der neutrophilen Granulozyten zwischen 0,75 x 10⁹/l und 1,0 x 10⁹/l sollte die Tagesdosis auf die Hälfte reduziert werden (z. B. Einnahme der empfohlenen Einzeldosis nur alle 8 Stunden). Eine kurzfristige Unterbrechung der Zidovudin-Therapie begünstigt die Erholung der Werte, danach kann die Dosis allmählich wieder auf die ursprüngliche Standarddosis erhöht werden.

Die Therapie mit Retrovir ist abzusetzen, falls die Hämoglobinkonzentrationen unter 7,5 g/dl oder die Werte der neutrophilen Granulozyten auf weniger als 0,75 x 10⁹/l absinken. Eine Erholung dieser Parameter wird normalerweise innerhalb von 2 Wochen beobachtet, wonach die Retrovir-Therapie in reduzierter Dosis (eine Einzeldosis alle 8 Stunden) wieder aufgenommen werden kann. Nach weiteren 2-4 Wochen kann - abhängig von der Verträglichkeit - die Dosis allmählich wieder auf die ursprüngliche Standarddosis erhöht werden.

Kinder:
Über die orale Anwendung bei Kindern stehen nur limitierte Daten zur Verfügung. Die Anfangsdosen lagen meist zwischen 150-180 mg/m² alle 6 Stunden (4mal täglich). Diese Angaben sind jedoch vorläufig als experimentell zu betrachten.

Ältere Patienten:
Daten für diese Patientengruppe liegen nicht vor, jedoch wird wegen der erhöhten Möglichkeit einer Niereninsuffizienz bei diesen Patienten eine besonders sorgfältige Überwachung empfohlen.

Niereninsuffizienz:
Die bisher verfügbaren Daten bei Patienten mit Niereninsuffizienz weisen nicht darauf hin, daß eine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich wäre, da bei diesen Patienten keine nennenswert erhöhten Zidovudin-Spiegel gefunden wurden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheint jedoch eine Kumulation des Glukuronid-Metaboliten und damit ein erhöhtes Toxizitätsrisiko möglich. In diesen Fällen wird die Kontrolle der Plasmaspiegel von Zidovudin und seines Glukuronids empfohlen. Aufgrund dieser Werte sowie der hämatologischen Parameter kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Hämodialyse scheint die Ausscheidung von Zidovudin nur geringfügig zu beeinflussen, die Ausscheidung des Glukuronid-Metaboliten jedoch zu beschleunigen.

Leberinsuffizienz:
Die bisher verfügbaren Daten bei Patienten mit Leberzirrhose scheinen auf eine mögliche Kumulation von Zidovudin aufgrund verminderter Glukuronidierung hinzuweisen. In diesen Fällen könnte eine Dosisanpassung erforderlich sein, genaue Empfehlungen können derzeit nicht gegeben werden. Ist eine laufende Kontrolle der Zidovudin-Plasmaspiegel nicht möglich, soll-

te auf Anzeichen von Unverträglichkeit besonders geachtet werden und erforderlichenfalls eine Verlängerung der Intervalle zwischen den Dosen erfolgen.
GA: Überempfindlichkeit gegen Zidovudin, neutrophile Granulozyten unter 0,75 x 10⁹/l, Hämoglobinulinkonzentration unter 7,5 g/dl.

Vorsicht bei Patienten mit präexistenten Knochenmarksschäden (Hämoglobin unter 9 g/dl, neutrophilen Granulozyten unter 1000/mm³), bei Kindern und älteren Patienten sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion.

SST: Im Tierversuch wurde auch nach sehr hohen Dosen keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität festgestellt.

Es ist nicht bekannt, ob Zidovudin die Fertilität beim Menschen beeinträchtigt oder bei Verabreichung während der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus verursacht. Die Anwendung von Zidovudin während der Schwangerschaft sollte daher nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Begrenzte Daten aus Tierstudien weisen darauf hin, daß Zidovudin in die Milch übergeht. Da nicht bekannt ist, ob Zidovudin auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht, wodurch für Säuglinge eine erhöhte Toxizitätsgefahr gegeben wäre, wird empfohlen, während der Therapie mit Retrovir nicht zu stillen.

NW: Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen äußern sich als Anämie (wobei in diesen Fällen oftmals Transfusionen erforderlich sind), Neutropenie und Leukopenie und sind bei höheren Dosen (1200-1500 mg/Tag), bei Patienten mit fortgeschrittenen HIV-Infektionen (meist bei präexistenten Knochenmarksschäden vor Beginn der Behandlung) und insbesondere bei Patienten mit niedriger T₄-Zeitzahl (T-Helferzellen unter 100/mm³) häufiger zu beobachten. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion oder Abbruch der Therapie erforderlich sein (siehe Abschnitt Dosierung). Bei Patienten mit präexistenten Neutropenie oder Anämie, niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegeln oder gleichzeitiger Paracetamol-Therapie wurde eine erhöhte Neutropenie-Inzidenz beobachtet.

Häufig beobachtete Nebenwirkungen im Laufe der ausgedehnten Placebo-kontrollierten Studien umfaßten: Nausea, Erbrechen, Anorexie, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Exanthem, Fieber, Myalgie, Parästhesien, Schlaflosigkeit, Unwohlsein, Asthenie und Dyspepsie. Außer Nausea, das in allen Studien signifikant häufiger bei Retrovir-Patienten beobachtet wurde, wurden die anderen Nebenwirkungen von Placebo-Patienten ebenso häufig berichtet wie von Retrovir-Patienten. Ausgeprägte Kopfschmerzen, Myalgie und Schlaflosigkeit traten häufiger auf bei Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, während Erbrechen, Anorexie, Übelkeit und Asthenie eher im Frühstadium der HIV-Erkrankung zu beobachten waren.

Gelegentlich während der klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen umfaßten: Schläfrigkeit, Diarrhoe, Vertigo, Schweißausbrüche, Dyspnoe, Flatulenz, gestörtes Geschmackempfinden, Brustschmerzen, Konzentrationsstörungen, Beklemmung, erhöhte Miktionsfrequenz, Depression, generalisierter Schmerz, Schüttelfrost, Husten, Urticaria, Pruritus und Influenza-ähnliche Syndrome. Die Inzidenz dieser und anderer gelegentlich beobachteter Nebenwirkungen war bei Retrovir- und Placebo-Patienten gleich.

Von Patienten unter Retrovir-Therapie wurden nachstehende Erscheinungsbilder beschrieben, die auch Symptome der HIV-Erkrankung darstellen können. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Symptome und der Retrovir-Therapie ist daher schwierig zu bewerten, besonders bei Zustandsbildern wie der fortgeschrittenen HIV-Infektion, bei der oft eine große Anzahl verschiedener Substanzen gleichzeitig verabreicht werden: Konvulsionen und andere cerebrale Erscheinungen; Myopathien; Verfärbung der Finger- und Zehennägel; Panzytopenien mit Knochenmarkshypoplasie und vereinzelt Thrombozytopenie; Lebererkrankungen wie Hepatomegalie, Fettleber, erhöhte Leberenzym- und Bilirubin-Werte.

WW: Da Erfahrungen über Wechselwirkungen von Zidovudin und anderen Medikamenten derzeit noch limitiert sind, sollte der gleichzeitige Einsatz anderer Arzneimittel während der Retrovir-Therapie mit Vorsicht erfolgen. Die im folgenden angeführten Wechselwirkungen sind nicht als vollständig zu betrachten, sie sind jedoch repräsentativ für jene Substanzklassen, bei denen Vorsicht geboten ist.

Bei einigen Patienten unter Zidovudin-Therapie wurde eine Verminderung der Phenytoin-Blutspiegel beobachtet, bei einem Patienten war der Phenytoin-Blutspiegel jedoch erhöht.

Aufgrund dieser Beobachtungen sollten bei gleichzeitiger Verabreichung von Zidovudin und Phenytoin die Phenytoin-Blutspiegel sorgfältig kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Zidovudin und Paracetamol führte, insbesondere bei länger dauernder Therapie, vermutlich aufgrund des verzögerten Abbaus von Zidovudin, zu einer erhöhten Neutropenie-Inzidenz. Andere Arzneimittel (wie Acetylsalicylsäure, Codein, Morphin, Indomethacin, Ketoprofen, Naproxen, Oxazepam, Lorazepam, Cimetidin, Clofibrat, Dapson und Isopropinosin) können durch kompetitive Hemmung der Glukuronidierung oder direkte Hemmung des Lebermikrosomenstoffwechsels ebenfalls den Metabolismus von Zidovudin beeinflussen. Vor Einsatz solcher Substanzen sollten, insbesondere bei beabsichtigter langdauernder Therapie, die möglichen Wechselwirkungen mit Retrovir sorgfältig bedacht werden. Die gleichzeitige Anwendung potentiell nephrotoxischer oder knochenmarkschädigender Substanzen (z. B. Dapson, Pentamidin, Amphotericin, Flucytosin, Ganciclovir, Interferon, Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin) kann das Risiko toxischer Reaktionen erhöhen.

Einige Nukleosid-Analoga (wie z. B. Ribavirin) antagonisieren in vitro die antivirale Wirksamkeit von Zidovudin. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen sollte daher vermieden werden.

Da bei einigen Patienten unter Zidovudin-Therapie weiterhin opportunistische Infektionen auftreten, kann bei diesen eine antimikrobielle Prophylaxe mit Co-Trimoxazol, Pyrimethamin oder Aciclovir notwendig werden. Die verfügbaren, limitierten Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Toxizitätsrisiko bei gleichzeitiger Gabe dieser Substanzen hin.

Die verfügbaren limitierten Daten weisen darauf hin, daß Probenecid die renale Ausscheidung und den Abbau von Zidovudin verringert.

WH: Die Patienten sollten auf die möglichen Gefahren bei gleichzeitiger Anwendung von Retrovir und Selbstmedikation hingewiesen werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daß keine Daten darüber vorliegen, daß die Therapie mit Zidovudin das Risiko einer Übertragung von HIV durch Sexualkontakt oder kontaminiertes Blut verringert.

Hämatologische Kontrollen:

Bei Patienten mit fortgeschrittenen HIV-Infektionen ist während der Retrovir-Therapie mit dem Auftreten von Anämie (meist 6 Wochen nach Beginn der Zidovudin-Therapie, manchmal auch früher), Neutropenie (meist 4 Wochen nach Therapiebeginn, manchmal früher) und Leukopenie (meist nach Eintritt der Neutropenie) zu rechnen. Blutuntersuchungen sollten daher während der ersten 3 Therapiemonate zumindest alle 2 Wochen, später monatlich durchgeführt werden.

Falls Anämie oder Knochenmarksuppression auftritt, muß die Dosis verringert oder Retrovir abgesetzt werden (siehe Dosierung). Nach Absetzen der Therapie erfolgt üblicherweise eine rasche Erholung der Werte. Vorsicht bei Patienten mit präexistenten Knochenmarksschäden (Hämoglobin unter 9 g/dl, neutrophile Granulozyten unter 1000/mm³), bei Kindern und älteren Patienten sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion.

Bei Patienten im Frühstadium einer HIV-Erkrankung, mit gutem Knochenmarksbefund, ist das Auftreten hämatologischer Toxizitäten weniger häufig zu erwarten. Je nach Zustandsbild des Patienten sind Blutuntersuchungen in längeren Intervallen (1-3 Monate) erforderlich.

Überdosierung:

Anzeichen: Einzelne Berichte über akute Überdosierungen liegen vor. In diesen Fällen wurden keine spezifischen Symptome als Folge der Überdosierung beobachtet.

An zwei Patienten wurden Dosen von 1250 mg Retrovir oral alle 4 Stunden über 4 Wochen verabreicht. Bei einem Patienten entwickelte sich eine Anämie und Neutropenie, beim anderen zeigten sich keine toxischen Wirkungen.

Behandlung: Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten im Hinblick auf Anzeichen von Toxizität (siehe Nebenwirkungen) sorgfältig beobachtet und notwendige unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Hämolyse scheint die Elimination von Zidovudin nur geringfügig zu beeinflussen, die Ausscheidung des Glukuronid-Metaboliten jedoch zu beschleunigen.

PG: 100 Stück.

HK: 36 Monate.

LH: Nicht über 25° C lagern. Trocken aufbewahren. Lichtschutz erforderlich.

AB: NR, apothekenpflichtig.

ED: 17. Mai 1990.

Retrovir 250 mg-Kapseln

(Z. Nr. 1-18277) A. P. NR.

H: The Wellcome Foundation, London, England.

V: Wellcome Austria Pharma, Wien.

Z: 1 Kapsel enthält 250 mg Zidovudin (3'-Azido-3'-desoxythymidin).

EW bis WH: Siehe Retrovir 100 mg-Kapseln.

PG: 40 Stück.

HK: 36 Monate.

LH: Nicht über 25° C lagern. Trocken aufbewahren. Lichtschutz erforderlich.

AB: NR, apothekenpflichtig.

ED: 17. Mai 1990.

Retrovir 200 mg-Konzentrat zur Infusionsbereitung

(Z. Nr. 1-18275) A. P. NR.

AF: Lösung.

H: The Wellcome Foundation, London, England.

V: Wellcome Austria Pharma, Wien.

Z: 1 Stechampulle enthält 200 mg Zidovudin (3'-Azido-3'-desoxythymidin) in 10 ml Aqua ad injectabilia.

EW: Das Pyrimidinnukleosid-Analogon Zidovudin ist eine antivirale Substanz mit hoher in-vitro-Aktivität gegen Retroviren, einschließlich des Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Zidovudin wird sowohl in infizierten als auch in nicht infizierten Zellen zum Triphosphat (TP) phosphoryliert. Zidovudin-TP wirkt als Inhibitor und Substrat der viralen reversen Transkriptase. Durch den Einbau von Zidovudin-TP in die DNS-Kette und nachfolgenden Kettenabbruch wird die Bildung proviraler DNS blockiert. Die Affinität von Zidovudin-TP für die HIV-codierte reverse Transkriptase ist ca. 100fach höher als für die zelluläre DNS-Polymerase Alpha.

Zidovudin erwies sich in mehreren zellulären in-vitro-Mutagenitätstests als schwach mutagen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Bei Mäusen und Ratten wurden Karzinogenstudien mit drei verschiedenen Dosierungsschemata pro Spezies durchgeführt.

An Mäuse der Hochdosis-Gruppe wurde Zidovudin in einer Dosierung von 120 mg/kg/Tag (bei einer Dosisreduktion auf 40 mg/kg/Tag am 90. Tag) über 18 Monate lang verabreicht. Bei ca. 10% der Tiere wurde ein vaginales Plattenepithelkarzinom bzw. Plattenepithelpapillom festgestellt. Ein Tier der Mitteldosis-Gruppe (60 mg/kg/Tag, Reduktion am 90. Tag auf 30 mg/kg/Tag) entwickelte ein Plattenepithelpapillom. In der Hochdosisgruppe der Ratten, denen Zidovudin in einer Tagesdosis von 600 mg/kg/Tag (mit Reduktion der Dosis ab dem 91. Tag auf 450 mg/kg/Tag und auf

300 mg/kg/Tag am 279. Tag) über 20 Monate verabreicht wurde, wurde bei ca. 3% der Tiere ein vaginales Plattenepithelkarzinom beobachtet.

Die Zidovudin-Plasmakonzentrationen in den Hochdosis-Gruppen betragen bei den Mäusen das 27fache und bei den Ratten das 130fache der durchschnittlichen Plasma-Spitzkonzentration nach therapeutischen Dosen beim Menschen. Weder bei jenen weiblichen Mäusen und Ratten, die geringere Dosen erhielten, noch bei den Kontrolltieren wurden Tumoren der oben beschriebenen Art beobachtet, noch wurde eine produktbedingte erhöhte Tumorzinzidenz bei beiden Geschlechtern festgestellt.

Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse für die Anwendung am Menschen ist noch unklar.

Pharmakokinetik:

Bei Patienten, die einstündige Infusionen von 1 bis 5 mg/kg KG 3-6mal täglich erhielten, war die Kinetik von Zidovudin dosisunabhängig. Die totale Clearance betrug 1900 ml/min und die terminale Plasmahalbwertszeit ca. 1 Stunde.

Ein Großteil der infundierten Dosis wird im Harn ausgeschieden, davon 50-80% der Dosis in Form des Metaboliten Zidovudin-5'-Glucuronid. Andere Metaboliten wurden weder im Plasma noch im Urin gefunden. Die Liquorkonzentrationen von Zidovudin nach länger dauernder Verabreichung betrug durchschnittlich 50% der entsprechenden Plasmaspiegel. Die Plasmaproteinbindung von Zidovudin ist relativ gering (34-38%). Pharmakokinetische Daten für Zidovudin bei Kindern, älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion stehen derzeit nicht zur Verfügung.

AG: Kurzzeitige Behandlung schwerer Manifestationen von HIV-Infektionen bei Patienten mit erworbenem Immundefizienzsyndrom (AIDS) oder AIDS-related complex (ARC), die keine Retrovir-Kapseln einnehmen können. Die Wirksamkeit von Retrovir ist dokumentiert für AIDS-Patienten, deren erste Episode einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie nicht länger als 4 Monate zurückliegt, und für ARC-Patienten mit multiplen Symptomen einer HIV-Infektion, einschließlich mukokutaner Candidiasis, Gewichtsverlust (mehr als 10% oder 7 kg), Lymphadenopathie und unerklärbarem Fieber.

AA: Zur intravenösen Infusion nach Verdünnen. Infusion jeder Einzeldosis soll langsam über eine Stunde verabreicht werden. Retrovir darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

AH: Retrovir 200 mg-Konzentrat zur Infusionsbereitung muß vor der Verabreichung mit einer 5%igen Glukose-Lösung zur Infusion so verdünnt werden, daß die Endkonzentration von Zidovudin in der Infusionslösung 2 mg/ml bis 4 mg/ml beträgt. Dazu wird der entsprechende Inhalt der Retrovir-Stechampulle zu der Glukose-Lösung gegeben und vollständig durchmischt. Diese fertige Infusionslösung ist bei Temperaturen von 5° C bis 25° C bis zu 48 Stunden chemisch und physikalisch stabil. Da das Retrovir-Konzentrat kein Konservierungsmittel enthält, muß die Herstellung der fertigen Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen erfolgen, am besten kurz vor der Verwendung. Nicht verwendetes Konzentrat sollte verworfen werden. Sollten in dem Retrovir-Konzentrat bzw. der fertigen Infusionslösung Trübungen oder Ausfällungen vor oder während der Infusion auftreten, so ist die Lösung zu verworfen.

DO: Erwachsene:

Die Einzeldosis beträgt 2,5 mg/kg KG und wird alle 4 Stunden (= 6mal täglich) langsam über eine Stunde verabreicht.

Bei Auftreten hämatologischer Toxizitäten muß eine Dosisreduzierung erfolgen. Bei Hämoglobinwerten zwischen 7,5 g und 9 g/dl oder bei Werten der neutrophilen Granulozyten zwischen 750 und 1000/mm³ sollte die oben empfohlene Einzeldosis nur alle 8 Stunden verabreicht werden.

Die Therapie mit Retrovir ist abzusetzen, falls die Hämoglobinkonzentrationen unter 7,5 g/dl oder die Werte der neutrophilen Granulozyten auf weniger als 750/mm³ absinken. Eine Erholung dieser Parameter wird normalerweise innerhalb von 2 Wochen beobachtet,

wonach die Retrovir-Therapie in reduzierter Dosis (1 Einzeldosis alle 8 Stunden) wieder aufgenommen werden kann.

Retrovir sollte nicht länger als 2 Wochen in Form der Infusion verabreicht werden, da die Erfahrungen mit einer länger dauernden Anwendung noch limitiert sind. Kinder und ältere Personen:

Es stehen noch keine Daten zur Verfügung.

Niereninsuffizienz:

Daten zur Anwendung von Retrovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind derzeit nicht verfügbar. Wegen der renalen Elimination von Zidovudin und seinem Glucuronid ist eine Kumulation nicht auszuschließen.

Leberinsuffizienz:

Daten zur Anwendung von Retrovir bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion stehen derzeit nicht zur Verfügung. Da die Bildung des Glucuronid-Metaboliten vorwiegend in der Leber erfolgt, ist bei leberinsuffizienten Patienten mit einer Kumulation von Zidovudin zu rechnen.

GA: Überempfindlichkeit gegen Zidovudin, neutrophile Granulozyten unter 750/mm³, Hämoglobinkonzentration unter 7,5 g/dl.

Vorsicht bei Patienten mit präexistenten Knochenmarksschäden (Hämoglobin unter 9 g/dl, neutrophile Granulozyten unter 1000/mm³), bei Kindern und älteren Patienten sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion.

SST: Im Tierversuch war Zidovudin bei systemischer Anwendung weder embryotoxisch noch teratogen. Zur Fertilität und peri- und postnatalen Toxizität stehen noch keine Daten zur Verfügung.

Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Retrovir darf in der Schwangerschaft nur bei strenger Einhaltung der Anwendungsgebiete verwendet werden.

Da nicht bekannt ist, ob Zidovudin in die Muttermilch übergeht, sollte während der Therapie mit Retrovir nicht gestillt werden.

NW: Die häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen betreffen das Knochenmark und äußern sich als Anämie (meist nach 6 Wochen Behandlungsdauer), Neutropenie (meist ab 4 Wochen Behandlung) und Leukopenie. Besonders gefährdet sind Patienten mit niedriger T₁-Zellenzahl (Heller-Zellen unter 100 pro mm³), präexistenten Knochenmarksschäden, niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegeln oder gleichzeitiger Paracetamol-Therapie.

Häufig treten Übelkeit (46%), ausgeprägte Kopfschmerzen (17%), Myalgie (8%) und Schläfrigkeit (5%) auf.

In einem Fall wurden lokale neurologische Reaktionen mit Konvulsionen und letalem Ausgang beschrieben. Ohne gesicherten Zusammenhang mit der Therapie wurden beschrieben:

Brustschmerzen, Hyperalgesie, Arthralgie, Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbruch, Krankheitsgefühl, Myopathie, Taubheit, Synkope, Photophobie, Parästhesien, Asthenie, Schläfrigkeit, Schwindel, Konzentrationsschwäche, Angstzustände, Depressionen, Tremor, Verwirrtheit, Blutungen (Nase, Mundhöhle, Rectum), Thrombopenie, Panzytopenie mit Knochenmarkshypoplasie; Appetitlosigkeit, Geschmacksstörungen, Zungenschwellung, Erbrechen, Dysphagie, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Flatulenz, erhöhte Leberenzyme; Hautausschlag, Urticaria, Pruritus, Verfärbung der Finger- und Zehennägel; Dyspnoe, Husten, Pharyngitis, Pneumonitis, grippenähnliches Syndrom, erhöhte Miktionsfrequenz, Polyurie.

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Retrovir als Infusion sind derzeit auf 29 Patienten und Behandlungszeiträume bis zu 4 Wochen begrenzt. Neben den oben genannten hämatologischen Nebenwirkungen wurde in zwei Fällen von Kopfschmerzen und Angstzuständen berichtet. Je einmal traten Übelkeit und Erbrechen, Thrombozytopenie, Fieber, Dystonie, Pneumonie, Juckreiz und Haarausfall auf.

WW: Da Erfahrungen über Wechselwirkungen von Zidovudin mit anderen Medikamenten derzeit noch limitiert sind, sollte der gleichzeitige Einsatz anderer Arzneimittel

tel während der Retrovir-Therapie mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten vor der eigenmächtigen Anwendung anderer Medikamente gewarnt werden. Die gleichzeitige Gabe von Paracetamol führte, insbesondere bei länger dauernder Therapie, zu einer erhöhten Neutropenie-Inzidenz.

Probenecid verringert die renale Ausscheidung und den Abbau von Zidovudin.

Alle Arzneimittel, deren Abbau durch Glucuronidierung oder Lebermikrosomen erfolgt (z. B. Acetylsalicylsäure, Codein, Morphin, Indomethacin, Ketoprofen, Naproxen, Oxazepam, Lorazepam, Cimetidin, Clofibrat, Dapson und Isoprinolol) können den Metabolismus von Zidovudin beeinflussen. Bei Einsatz solcher Substanzen sollten, insbesondere bei beachtlicher langdauernder Therapie, die möglichen Wechselwirkungen mit Retrovir sorgfältig bedacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung potentiell nephrotoxischer oder knochenmarkschädigender Substanzen (z. B. Dapson, Pentamidin, Amphotericin, Flucytosin, Ganciclovir, Interferon, Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin) kann das Risiko toxischer Reaktionen erhöhen.

Einige Nucleosid-Analoga (wie z. B. Ribavirin) antagonisieren in vitro die antivirale Wirksamkeit von Zidovudin. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen soll daher vermieden werden.

Da bei einigen Patienten unter Zidovudin-Therapie weiterhin opportunistische Infektionen auftreten, kann bei diesen eine antimikrobielle Prophylaxe mit Co-trimoxazol, Pyrimethamin oder Aciclovir notwendig werden. Die verfügbaren, limitierten Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Toxizitätsrisiko bei gleichzeitiger Gabe dieser Substanzen hin.

Retrovir kann die Plasmakonzentration von Phenytoin beeinflussen. Bei gleichzeitiger Gabe dieser Substanz sollten daher deren Blutspiegel sorgfältig überwacht werden.

WH: Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daß keine Daten darüber vorliegen, daß die Therapie mit Zidovudin das Risiko einer Übertragung von HIV durch Sexualkontakt oder kontaminiertes Blut verringert.

Hämatologische Kontrollen: Wegen der schweren hämatologischen Nebenwirkungen müssen Bluttests während der ersten 3 Therapie-monate zumindest alle 2 Wochen und danach zumindest monatlich durchgeführt werden.

Falls Anämie oder Knochenmarksdepression auftritt, muß die Dosis verringert oder Retrovir abgesetzt werden (siehe Dosierung und Gegenanzeigen). Bluttransfusionen können erforderlich werden.

Überdosierung: Daten über die möglichen Folgen einer akuten Überdosierung liegen nicht vor.

Infusionen von 7,5 mg/kg KG Retrovir alle 4 Stunden wurden 2 Wochen lang an 5 Patienten verabreicht. Bei einem Patienten entwickelten sich Angstzustände, bei den anderen zeigten sich keine toxischen Wirkungen.

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig im Hinblick auf mögliche Toxizitäten (siehe Nebenwirkungen) beobachtet und die notwendige unterstützende Therapie eingeleitet werden. Es ist nicht bekannt, ob Zidovudin dialysierbar ist.

PG: 5 x 10 ml.

HK: 24 Monate.

LH: Nicht über 25° C lagern. Nicht gefrieren lassen. Lichtschutz erforderlich.

AB: NR, apothekenpflichtig.

ED: 19. Februar 1990.

Reverin 275 mg-Trockenstechampullen mit Lösungsmittel (Z. Nr. 16.597) A. P. NR.

AF: Lyophilisat + Lösungsmittel.
H: Hoechst, Frankfurt am Main, BRD.
V: Hoechst Austria, Wien.
Z: 1 Trockenstechampulle enthält 275 mg Rolitetracyclin sowie als Stabilisator 434,5 mg Magnesium-D-glucolat 2 H₂O.

1 Lösungsmittelampulle mit 10 ml Aqua ad injectionem.

EW: Reverin ist ein bakteriostatisches Antibiotikum, das in die bakterielle Proteinbiosynthese eingreift. Die Wirkung von Reverin erstreckt sich auf zahlreiche grampositive und gramnegative aerob und anaerob wachsende Erreger sowie deren L-Formen, auf Leptospiren, Rickettsien, Chlamydien sowie der Proteus-Gruppe. Bei Infektionen mit Erregern aus der Proteus-Gruppe und Pseudomonas aeruginosa ist das Präparat im allgemeinen nicht wirksam.

Mit einer Injektion von Reverin werden hohe und über 24 Stunden wirksame Serum-Konzentrationen erzielt, diese betragen nach 10 Minuten 25,5 µg/ml und nach 12 Stunden 1,3 µg/ml. Das Antibiotikum tritt vor allem in die Galle sowie in Trans- und Exsudate der großen Körperhöhlen über und wird in hoher Konzentration renal ausgeschieden. Die Serumeliminationshalbwertszeit beträgt 7-8 Stunden. Infolge der geringen Konzentration im Darm wird die physiologische Darmflora nur selten beeinflusst.

AG: Infektionen mit tetracyclinempfindlichen Keimen (die Keimempfindlichkeit sollte geprüft werden). Das Präparat kann somit erfahrungsgemäß bei folgenden Erkrankungen angewendet werden:

- Innere Medizin: Bronchitis, Broncho- und Lobärpneumonie, atypische Pneumonie, infizierte Bronchiektasen, Lungenabszß, Pleuraempyem, Cholangitis, Cholezystitis, akute Pankreatitis, Thrombophlebitis, Ornithose (Psittakose), Brucellose, Rickettsiosen, Anthrax, Leptospirosen. Zur Infektionsprophylaxe bei Blutkrankheiten wie Agranulozytose und Leukämie.
- Chirurgie: Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen. Wundinfektion, Gasbrand, Abszß, Plegmone, infizierte Gangrän, Lymphadenitis, Lymphangitis, Peritonitis, Furunkel, Perforationen im Abdominalbereich, Gallenblasenempyem.
- Urologie: Pyelonephritis, Zystitis, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis.
- Gynäkologie und Geburtshilfe: Adnexitis, Parametritis, Endometritis, Pelveoperitonitis, Douglas-Abszß, febriler Abort, Puerperal-Infektion, Mastitis.
- Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: Sinusitis, Tonsillarabszß, Retropharyngealabszß, Otitis media acuta, Mastoiditis.
- Dermatologie und Venerologie: Pyodermien, Furunkulose, Erysipel, Impetigo, Ekthyma, infizierte Ulcera cruris.
- Gonorrhöe und Lues (bei Penicillinallergie, siehe "Besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung").
- Ophthalmologie: Dakryozystitis, eitrige Panophthalmie, Ulcus serpens corneae mit Hypopyon, bakterielle Keratitis.
- Pädiatrie: Soweit die vorgenannten Indikationen für die Pädiatrie gelten, sind die Einschränkungen für die Anwendung von Tetracyclinen während der Dentitionsperiode zu beachten.
- Zahnheilkunde: Kieferosteomyelitis.

AA: Zur intravenösen Injektion und Infusion. Das Präparat kann auch intraarteriell sowie lokal (in: bzw. retroperitoneal, intrapleurale, in Abszßhöhlen, subkonjunktival und intraokular, intrathekal) angewendet werden.

Das Präparat soll (außer bei Säuglingen) nicht intramuskulär injiziert werden.

Grundsätzlich sollte das Präparat, wie alle hochwirksamen Arzneimittel, als Einzelsubstanz und nicht als Mischinjektion verabfolgt werden. Gegebenenfalls kann das Präparat jedoch zusammen mit Strophant verabfolgt werden.

Das Präparat kann, wenn aus besonderen Gründen eine Infusion angelegt wird, der Infusionsflüssigkeit (kompatibel z. B. mit Ringer-Lösung und Glukose-Lösung 5%, 10%, 20%) zugesetzt werden.

Eine Mischung mit starker sauren oder alkalischen Lösungen muß vermieden werden. Wegen des Gehaltes an Magnesium-Ionen in der Zubereitung dürfen kationische Anionen, die mit Magnesium-Ionen schwer lösliche

Verbindungen eingehen, zugegeben werden (z. B. Phosphat- und Carbonat-Ionen).

AH: Zum Lösen der Trockensubstanz wird nach dem Reinigen des Gummistopfens dieser mit einer mittelstarken Kanüle durchstoßen, danach injiziert man unter Druck 10 ml Aqua ad injectionem in die Reverin-Trockenstechampulle zu 275 mg. Nach mehrmaligem Umschütteln ist die Lösung gebrauchsfähig. Intravenöse Infusion: Um den therapeutischen Vorteil der hohen Initialspiegel auszunutzen, empfiehlt es sich, das Präparat gleich nach der Venenpunktion vor Einlaufen der Infusion zu injizieren.

Bei schon laufender Infusion sollte der Schlauch 10 cm oberhalb der Kanüle abgeklemmt und die Injektionslösung in den abgeklemmten Schlauchteil gegeben werden.

DO: Intravenös: Als Tagesdosis wird beim Erwachsenen der Inhalt einer Trockenstechampulle zu 275 mg intravenös verabfolgt. In besonderen Fällen, z. B. bei septischem Verlauf, kann die Injektion mehrmals am Tage in Abständen von 12 bis 8 Stunden wiederholt werden.

Kinder erhalten bis zu 10 mg pro kg Körpergewicht als einmalige Gabe täglich.

Im allgemeinen erhalten Kinder im 1. Lebensjahr 55 mg, bis zum 6. Lebensjahr 110 mg und ältere Kinder 220 mg-275 mg einmal täglich. Die Tagesdosis soll bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren 110 mg, bei Kindern über 3 Jahre 275 mg nicht übersteigen.

Intraperitoneal: Der Inhalt einer Trockenstechampulle wird wie üblich aufgelöst und in die Bauchhöhle appliziert, gegebenenfalls intra operationem. Im Bedarfsfall kann die Dosis verdoppelt werden.

Intrapleurale: Der Inhalt einer Trockenstechampulle, gelöst in 10-50 ml Aqua ad injectionem, wird entsprechend der Ausdehnung des pleuralen bzw. pleuropulmonalen Prozesses in einer Dosierung bis zu 275 mg Rolitetracyclin in die Pleurahöhle appliziert.

Abszßhöhlen: Im allgemeinen werden nach Punktions- und Spülung, je nach Ausdehnung des Abszesses und der Erregerempfindlichkeit, bis zu 275 mg Rolitetracyclin in mindestens 20 ml isotonischer Natriumchloridlösung in die Abszßhöhle instilliert.

Subkonjunktival - intraokular: In 1-2tägigem Abstand (im allgemeinen bis zu insgesamt 5mal) werden nach Oberflächenanästhesie und Vorspritzen von 0,25 bis 0,5 ml einer 1prozentigen Novocain-Lösung 0,5-1 ml einer Rolitetracyclin-Lösung in üblicher Konzentration (275 mg in 10 ml Aqua ad inject.) subkonjunktival injiziert.

Schwere intraokulare Infektionen: Zuvor ist eine Spülung der Augenvorderkammer mit einer Rolitetracyclin-Lösung von 5 mg/ml durchzuführen. Daneben sollen zusätzlich 2mal täglich 275 mg Rolitetracyclin i. v. gegeben werden.

Intrathekal: In besonderen Fällen können bei Erwachsenen intralumbal langsam 2,5-5 ml einer Zubereitung, die 0,5 mg Rolitetracyclin pro 1 ml isotonischer Natriumchloridlösung enthält, injiziert werden. Zu diesem Zweck wird 1 Trockenstechampulle in 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung gelöst. Man erhält eine ca. 0,5%ige Lösung. Bei Verabfolgung von 2,5 bis 5 ml werden ca. 1,25-2,5 mg oder ca. 20-40 µg/kg Körpergewicht gegeben.

Bei Kindern bis zu 5 Jahren werden 10 µg/kg Körpergewicht, über dieses Alter hinaus 15 µg/kg Körpergewicht empfohlen.

Intraarteriell: Innerhalb von 3 Minuten werden in die Arteria femoralis 275 mg Rolitetracyclin injiziert.

Dauer der Anwendung: Bei i. v. Injektion beträgt die Injektionszeit normalerweise ca. 1 Minute. Bei kreislaufgeschädigten, älteren und kachektischen Patienten 2-3 Minuten.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf und sollte mindestens 3 Tage über die Entfieberung hinaus fortgeführt werden.

Bei Streptokokkeninfektionen soll die Therapie nicht länger als 10 Tage dauern, um eine Entstehung von rheumatischem Fieber oder einer Glomerulonephritis zu vermeiden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Nierenfunktion	Durchschnittl. Reverin	Reverin i. v.-Dosierung	
		Variante A	Variante B
		Dosis	Dosis
Klinisch	Blutkreatinin: mg % Blurneinstoff-N: mg % glomeruläre Filtration: ml/min Halbwertszeit: Std Eliminationskoeffizient	Dosis: mg	Frequenz 1. Dosis: mg folgende Dosen: mg
Normal	<1,3 normal	>100 8	0,067 275 täglich
Normal	<1,3 normal	60-100 12	0,050 275 täglich
Erge-	1,3-2,5	20-40 16	0,044 275 jeden
schwächt			2. Tag
Stark en-	2,5-10	40-100	10-20 24 0,029 275 jeden
geschwächt			3. Tag
Urinä-	>10	0-10	40 0,017 275 jeden
(chronisch)			4-6. Tag
Anure	je nach	0 36	0,019 275 jeden
(chronisch)	Behandlung		3-4 Tag
unter Lang-			resp. nach
zeitl. Tage			jeder Hämody-
			alyse
Anure	je nach	0 36	0,019 275 jeden
(akut)	Behandlung		3-4 Tag

GA: - Überempfindlichkeit gegen Rolitetracyclin
- Myasthenia gravis (wegen des im Präparat enthaltenen Hilfsstoff Magnesium-D-gluconats)
- Während der Dentition (letzte Trimester der Schwangerschaft, Säuglinge und Kinder bis zu 8 Jahren) darf die Verabreichung nur nach strengster Indikationsstellung und nur bei Erkrankungen erfolgen, wenn andere Antibiotika nicht gegeben werden können.

Besondere Vorsicht ist geboten bei:
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen (Dosisreduzierung entsprechend den Angaben der Tabelle)

SST: Da es bei Feten und Säuglingen zu einer Verfärbung der Zähne und zu einer reversiblen Vergrößerung des Knochenwachstums kommen kann, sollte das Präparat während der Schwangerschaft nur nach strengster Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden und auch nur, wenn andere Antibiotika nicht gegeben werden können. Wenn eine Anwendung von Tetracyclinen in der Stillperiode erforderlich wird, ist aufgrund der Nebenwirkungen beim Säugling abzustillen.

NW: Während oder unmittelbar nach der Injektion können Geschmackssensationen auftreten, die meist als ätherartig bezeichnet werden. Sie sind bedeutungslos und verschwinden nach kurzer Zeit. Bei zu rascher intravenöser Gabe kann es vorübergehend zu Schwindel und Hitzegefühl, Flush und ganz vereinzelt auch zu Kollapszuständen kommen; dies kann durch Beachten der Injektionszeit vermieden werden.

Bei intraarterieller Anwendung zeigen sich kurz nach der Injektion im Versorgungsgebiet der Arterie vorübergehend Temperatursteigerung und Rötung der Haut als Zeichen einer Mehrdurchblutung. Gelegentlich können gastrointestinale Störungen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe), entzündliche Veränderungen der Haut und der Schleimhäute, des Mund-Rachen-Bereiches (z. B. Zungenentzündungen, Schluckstörungen) und des Genito-Anal-Bereiches auftreten, die meist rasch nach Absetzen des Präparates verschwinden.

Das Auftreten von schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie kann ein Hinweis auf eine sehr selten beobachtete pseudomembranöse Kolitis sein.