

Zovirax[®]

M R F

GlaxoSmithKline

Ögonsalva 3 %

(Tillhandahålls för närvarande ej) (vit)

Antiviralt medel

Aktiv substans:

Aciklovir

ATC-kod:

S01AD03

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2014-06-03

Indikationer

Herpes simplex-keratit.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot aciklovir, valaciklovir eller mot något
hjälpämne.

Dosering

En 1 cm lång salvsträng appliceras i nedre konjunktivalsäcken 5 gånger dagligen med ca 4 timmars intervall. Behandlingen bör fortgå under minst 3 dagar efter det att symtomen avklingat.

Varningar och försiktighet

Patienten bör informeras om att övergående milda stickningar kan uppkomma omedelbart efter applicering. Patienter ska inte använda kontaktlinser under tiden Zovirax ögonsalva används.

Graviditet

Kategori B:1.

Det finns måttlig klinisk erfarenhet från gravida.

I en registerstudie av gravida gjord efter marknadsgodkännandet av Zovirax ingick dokumenterade utfall av kvinnor som exponerats för någon formulering av aciklovir under graviditet. Data från studien visar inte på någon ökning av missbildningar hos de foster som exponerats för aciklovir under graviditeten jämfört med den allmänna populationen.

I sedvanliga djurförsök påvisades inga embryotoxiska eller teratogena effekter efter systemisk tillförsel av aciklovir (se Prekliniska uppgifter). I djurstudier med okonventionell metodik har dock teratogena effekter setts efter höga subkutana doser som orsakade modertoxicitet (se Prekliniska uppgifter). Användning av aciklovir under graviditet ska endast övervägas om de potentiella fördelarna överväger eventuella okända risker.

Vid rekommenderad användning av Zovirax ögonsalva är dock systemexponeringen för aciklovir inte terapeutiskt signifikant och inga effekter förväntas under graviditeten, på fostret eller det nyfödda barnet. Användning av Zovirax ögonsalva kan övervägas under graviditet.

Amning

Grupp II.

Begränsade humandata visar att peroralt givet aciklovir passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet är osannolik med terapeutiska doser av Zovirax ögonsalva. Användning av Zovirax ögonsalva kan övervägas vid amning.

Fertilitet

Ej relevant då systemisk exponering av aciclovir vid användning av Zovirax ögonsalva saknar klinisk betydelse.

Trafik

Tillfällig dimsyn efter applikation kan uppträda. Patienter bör instrueras att vänta med bilkörning och hantering av maskiner tills synen klarnat.

Biverkningar

Data från kliniska prövningar har använts för att tilldela frekvens för biverkningar som setts i kliniska prövningar med aciklovir 3% ögonsalva. Pågrund av biverkningarnas egenskaper är det inte möjligt att bestämma entydigt vilka händelser som kan relateras till administrering av läkemedlet och vilka som är relaterade till sjukdomen. Data från spontanrapportering har använts som bas för att tilldela frekvens för de biverkningar som setts efter marknadsgodkännandet.

Följande konvention har använts för att klassificera biverkningarna med avseende på frekvens: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet

Mycket sällsynta:

Omedelbara
överkänslighetsreaktioner
inklusive angioödem och
urtikaria

Ögon

Mycket vanliga:

Ytlig punktata keratit, Detta
orsakade inte förtidig avslutande
av behandling och läkte utan
följdtillstånd.

Vanliga:

Övergående milda stickningar
omedelbart efter applikation,
konjunktivit

Sällsynta:

Blefarit

Lokal irritation och inflammation såsom blefarit och konjunktivit har rapporterats hos patienter som fått aciklovir ögonsalva.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga effekter av överdosering kan förväntas efter peroralt intag av innehållet från en tub med 135 mg aciklovir ögonsalva.

Farmakodynamik

Aciklovir är en acyklisk nukleosid som efter biotransformering utövar specifik effekt mot herpes simplex 1 och 2 samt varicellae-zoster virus. Toxiciteten gentemot ej infekterade däggdjursceller är låg.

Aciklovir aktiveras enzymatiskt inne i virusinfekterade celler av herpesspecifikt tymidinkinas. Detta virusenzym omvandlar initialt aciklovir till aciklovirmonofosfat, varefter cellens egna enzymer medierar ytterligare fosforylering, via difosfatet, till aciklovirtrifosfat. Det sistnämnda tävlar med deoxyguanosintrifosfat som substrat för viralt DNA-polymeras och resulterar i terminering av den virala DNA-kedjan. Därmed upphör virusreplikationen. Genom denna process anrikas aciklovir och dess fosfater i virusinfekterade celler. Normala cellulära processer i icke infekterade celler påverkas endast i obetydlig utsträckning. Genom att avbryta virusreplikationen kuperar aciklovir akuta herpesinfektioner. Etablerad latens i ganglier elimineras inte, vilket innebär att aciklovir ej förhindrar eventuella framtida recidiv.

Farmakokinetik

Aciklovir absorberas snabbt från Zovirax ögonsalva genom corneaepitelet och ytliga vävnader i ögat och ger terapeutiska koncentrationer i kammarvattnet. Med existerande analysmetoder har det inte varit möjligt att haltbestämma aciklovir i blod efter lokal applikation av Zovirax ögonsalva, men spårmängder har påvisats i urin. Dessa mängder saknar terapeutisk betydelse.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och karcinogenicitet vid parenteral eller oral administrering av aciklovir visade inte några särskilda risker för människa. Aciklovir var inte mutagent, men positivt för klastogenicitet *in vitro*. Aciklovir var inte klastogent *in vivo* utom vid letala doser. Sammantaget indikeras inte någon carcinogen risk för människa. I sedvanliga djurförsök påvisades inga embryotoxiska eller teratogena effekter efter systemisk tillförsel av aciklovir. Teratogena effekter har setts i studier med okonventionell metodik, exempelvis dysmorfogenesi hos råttfoster i *in vitro*-kultur och fostermisbildningar av huvud och skelett i råttstudier där höga, för modern toxiska, subkutana doser av aciklovir gavs som engångsdos under tidig dräktighet. Dessa effekter bedöms dock inte som kliniskt relevanta vid användning av Zovirax ögonsalva.

Innehåll

1 g ögonsalva innehåller: Aciklovir 30 mg, vitt vaselin till 1 g.

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Aciklovir

Miljörisk: Användning av aciklovir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Aciklovir är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Aciklovir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$
$$\text{PEC} = 0.24 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1,620.16 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS). Total volume of Aciclovir sodium = 14.91 = 13.58 Kg of aciclovir free base. Total acyclovir = 1606.58 + 13.58 = 1,620.16

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Selenastrum caprocornutum):

IC50 72h (growth) > 99,000 $\mu\text{g/L}$ (OECD 201) (Reference 3)

NOEC = 99,000 $\mu\text{g/L}$

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) > 1,000,000 µg/L (OECD 202) (Reference 3)

NOEC = 1,000,000 µg/L

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

EC50 7 days (reproduction) > 10,000 µg/L (EPA 1002) (Reference 9)

NOEC = 10,000 µg/L

Fathead Minnow (Juvenile Pimephales promelas):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 95,000 µg/L (OECD 203) (Reference 3)

NOEC = 95,000 µg/L

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) > 1,000,000 µg/L (OECD 209) (Reference 7)

PNEC = 10,000/50 = 200 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/50, where 50 is the assessment factor applied for two long-term NOECs. NOEC for water flea (= 10,000 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.24/200 = 1.20 × 10⁻³, i.e. PEC/PNEC ≤ 1 which justifies the phrase "Use of aciclovir has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0.7% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 5)

Inherent degradability:

100% primary (loss of parent) degradation in 14 days (OECD 302B) (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Half-life, pH 7 > 1 year (TAD 3.09) (Reference 5)

Photolysis:

Half-life, pH 7 = 3.5 hours (TAD 3.10) (Reference 4)

Justification of chosen degradation phrase:

Aciclovir is not readily biodegradable nor inherently biodegradable. The phrase "Aciclovir is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log $P_{\text{calc}} = -1.55$. (Chemaxon) (Reference 10)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Pow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

In adults the terminal plasma half-life of aciclovir after administrations of intravenous aciclovir is about 2.9 hours. Most of

the drug is excreted unchanged by the kidney. Renal clearance of aciclovir is substantially greater than creatinine clearance, indicating that tubular secretion, in addition to glomerular filtration contributes to the renal elimination of the drug.

9-carboxymethoxymethylguanine is the only significant metabolite of aciclovir, and accounts for approximately 10 - 15% of the administered dose recovered from the urine (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Aciclovir does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Aciclovir does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on a log Dow < 4.

Please, also see Safety data sheets on

<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Zovirax (Aciclovir) Tablets. GlaxoSmithKline, November 2012.
3. Smith MF. Hydrolysis of ¹⁴C-Acyclovir as a Function of pH. Report No. 41609. ABC Laboratories, June 1994.
4. Gorman M. Determination of Aqueous Photodegradation of ¹⁴C-Acyclovir. Report No. 41308. ABC Laboratories, June 1994.

5. Franklin BB. Aerobioc Biodegradation in Water using ¹⁴C-Acyclovir. Report No. 41309. ABC Laboratories, March 1994.
6. Ziegenfuss MC. Ecotoxicity Evaluation of Acyclovir (CCI22890). Report No. ERL-2001-041. GlaxoSmithKline Environmental Research Laboratory, July 2001.
7. Koper CM. Acute Toxicity of CCL22890 (Acyclovir) to Activated Sludge Microorganisms. Report No. ERL-2001-047. GlaxoSmithKline Environmental Research Laboratory, October 2001.
8. Mather JI, Smyth DV and Kent SJ. Aciclovir: Determination of Inherent Biodegradability Using the Zahn-Wellens/EMPA Test. Report No. BL7606/B. Brixham Environmental Laboratories, July 2004.
9. Young BE and Kent SJ. Acyclovir: Determination of the 3-brood (7 day) Chronic Toxicity of Ceriodaphnia dubia. Report No. BL8144/B. Brixham Environmental Laboratories, April 2006.
10. Chemaxon /LogD. May 2012. Instant J Chem, ChemAxon Ltd.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Öppnad förpackning är hållbar i 1 månad.

Förpackningsinformation

Ögonsalva 3 % (vit)

4,5 gram tub, tillhandahålls för närvarande ej