

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xorox 30 mg/g silmävoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g voidetta sisältää 30 mg asikloviiriä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Silmävoide

Valkoinen tai valkoisenharmaa, homogeeninen silmävoide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Herpes simplex -keratiitin hoitoon.

4.2 Käyttöaiheet

Annostus

Aikuiset:

Ellei toisin määrätty, 1 cm voidetta asetetaan alaluomen ja silmän väliseen sidekalvopussiin viisi kertaa päivässä (noin 4 tunnin välein). Hoidon tulisi jatkua vähintään 3 päivää parantumisen jälkeen.

Pediatriset potilaat:

Kuten aikuisille

Iäkkäät (> 65-vuotiaat):

Annoksen muutosta ei tarvita.

Käyttö potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa:

Annoksen muutosta ei tarvita.

Antotapa:

Silmän pinnalle

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle
- Yliherkkyys valasikloviirille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käytettäväksi vain silmän pinnalle. Ei injektiokäyttöön tai käyttöön suun kautta.

Xorox-silmävoiteen käyttämisestä syviin sarveiskalvon vikoihin tai Xorox-silmävoiteen käytöstä paikallisten kortikosteroidien kanssa ei ole riittävästi tietoa.

Samanaikaisen bakteeritulehduksen tapauksessa tulee lisäksi antaa hoitoa antibiooteilla.

Potilaalle tulee ilmoittaa, että käytön jälkeen voi ilmetä välitöntä, lievää kirvelyä.

Potilaan tulisi välttää piilolinssien käyttöä Xorox-silmävoidetta käytettäessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu käytettäessä paikallisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Asikloviirin silmä lääketieteellisen käytön vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tutkimuksia.

Asikloviirin vaikutuksesta naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Tutkimuksessa asikloviiria annettiin yhden gramman annos vuorokaudessa suun kautta kuuden kuukauden ajan 20 miespotilaalle, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali. Asikloviirilla ei näyttänyt olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

Raskaus

Myynninjälkeisen asikloviirin raskausrekisterissä on dokumentoitu raskauksien lopputuloksia naisissa, jotka ovat altistuneet asikloviirille. Rekisterin löydökset eivät ole näyttäneet kasvua synnyntäisissä epämuodostumissa asikloviirille altistuneiden potilaiden kohdalla verrattuna muuhun väestöön, eivätkä havaitut vammaisuudet olleet keskenään samanlaisia tai noudattaneet mitään mallia, joka viittaisi yhteiseen syyhyn.

Asikloviirin systeeminen anto kansainvälisesti hyväksytyissä standardikokeissa ei ole tuottanut sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kaneissa, rotissa tai hiirissä.

Xoroxin suositellulla käytöllä ei ole odotettavissa vaikutuksia raskauteen, sillä odotettava systeeminen altistuminen asikloviirille on olematon. Xorox-silmävoidetta voi käyttää tarvittaessa raskauden aikana.

Imetys

Vähäinen tieto näyttää, että lääke ei siirry rintamaitoon systeemisen annon jälkeen.

Joka tapauksessa imeväisen saama annos äidin Xorox-silmävoiteen käytön jälkeen olisi merkityksetön. Xorox-silmävoiteen käyttöä voi harkita imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Xorox-silmävoide voi vaikuttaa näkökykyyn, ja siksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta ajaessa ja käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Heti silmävoiteen käytön jälkeen voi tuntua väliaikaista lievää pistelyä tai polttelua, mutta tämä ei vaikuta hoitoon.

Systeemisesti annetun asikloviirin vakavammat haittavaikutukset ovat harvinaisia, ja suurin osa oireista on kumottavissa.

Haittavaikutukset ovat listattuna alla MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaisesti.

Käytetyt yleisyyskategoriat ovat:

erittäin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$)

erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutusten luonteen takia ei ole mahdollista selvästi päätellä johtuvatko nämä reaktiot sairaudesta vai lääkkeen käytöstä. Myynnin jälkeiset spontaanit ilmoitukset luovat perustan haittavaikutusten yleisyyden määrittelyyn.

Immuunijärjestelmän sairaudet:

Erittäin harvinaiset: Välittömät yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema, (Quincken edeema, ihon kalpea turvotus erityisesti kasvoissa) sekä urtikaria (nokkosrokko)

Silmäsairaudet:

Erittäin yleiset: Pinnallinen pistemäinen keratopatia. Tämä ei vaatinut hoidon keskeyttämistä ja parani ilman jälkitiloja.

Melko harvinaiset: Ohimenevä lievä kirvely tai polttelu heti käytön jälkeen, sidekalvontulehdus

Harvinaiset: Luomitulehdus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei ilmoitettuja yliannostustapauksia. Vaikka nieltäisiin Xorox-silmävoideputkilon koko 4,5 g sisältö, joka sisältää 135 mg asikloviiriä, ei ole odotettavissa ei-toivottuja vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmänhoito, infektiolääke, viruslääke, asikloviiri.

ATC-koodi: S01AD03

Vaikutusmekanismi

Asikloviiri on puriinin nukleosidianalogi, joka näyttää *in vitro* korkeaa aktiiviteettia Herpes simplex -viruksen tyyppiä 1 ja 2 sekä Varicella-Zostervirusta vastaan.

Herpeksen infektoimissa soluissa viruksen tymidiinikinaasi fosforyloi asikloviirin ensimmäisessä vaiheessa monofosfaatiksi. Myöhemmissä vaiheissa se muunnetaan di- ja trifosfaatiksi solun oman

entsyymien osallisuudella. Asikloviiritrifosfaatti estää viruksen DNA-polymeraasin sekä integroituu viruksen DNA:han deoksiguanosiinitrifosfaatin sijaan, mikä johtaa viruksen DNA-synteesin häiriintymiseen.

Koska herpesksen infektoimat solut ensisijaisesti ottavat asikloviirin sekä selektiivisen konversion aktiiviseen trifosfaattimuotoon, toksisuus infektiosta vapaissa ihmisoluissa on alhaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Asikloviiri imeytyy nopeasti sarveiskalvon epiteeliin ja pinnallisiin silmän kudoksiin siirtyen kammionesteeseen ja saavuttaen lääkinnällisen tason n. 7,5 mikromol/l.

Jakautuminen

Olemassa olevilla metodeilla ei ole pystytty havaitsemaan asikloviiriä veressä paikallisen silmävalmisteen käytön jälkeen. Jäännösmääriä voidaan kuitenkin mitata virtsasta. Nämä tasot eivät ole kliinisesti merkittäviä.

Biotransformaatio

Entsyymi aldehyddehydrogenaasi metabolisoi asikloviirin 9-karboksimetoksimetyyliguaniniiniksi.

Eliminaatio

Asikloviiri erittyy munuaisten kautta (glomerulaarinen filtraatio ja tubulaarinen sekreetio).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laajat perimään vaikuttavien vaikutusten *in vitro* ja *in vivo* -kokeet osoittavat, että asikloviiri ei muodosta geneettistä riskiä ihmiselle.

Asikloviiriä ei todettu karsinogeeniseksi pitkäaikaisissa rotta- ja hiirikokeissa.

Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa asikloviirilla on todettu olevan suurelta osin palautuvia haittavaikutuksia spermatogeneesiin silloin, kun sillä on myös toksisia vaikutuksia. Tällöin annostus on kuitenkin ollut huomattavasti terapeutista annosta suurempi. Kahden sukupolven kokeet hiirillä eivät paljastaneet suun kautta annetulla asikloviirillä olevan mitään vaikutusta hedelmällisyyteen.

Asikloviirin järjestelmällinen anto kansainvälisesti hyväksytyissä standardikokeissa ei ole tuottanut sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kaneissa, rotissa tai hiirissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valkovaseeliini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avattu valmiste: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 30 päiväksi 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta avattua valmistetta voi säilyttää enintään 28 päivää 25 °C lämpötilassa.

Muut avatun valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen alumiiniputkilo, jossa sisäinen epoksifenolipinnoite ja valkoinen, HDPE-kärki ja -korkki, sisältäen 4,5 g voidetta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AGEPHA Pharma s.r.o
Diaľničná cesta 5
Senec
903 01
Slovakia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36350

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XOROX 30 mg/g ögonsalva

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g salva innehåller 30 mg aciklovir.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Vit till gråvit homogen ögonsalva.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Herpes simplex-keratit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna:

Såvida inte annat ordinerats ska 1 cm salva placeras på insidan av det nedre ögonlocket fem gånger om dagen (med cirka 4 timmars mellanrum). Behandlingen ska fortsätta i minst 3 dagar efter att läkning är klar.

Pediatrik population:

Används som för vuxna

Äldre (över 65 år):

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njur- och leverfunktion:

Ingen dosjustering krävs.

Administreringsätt:

För okulär användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot valaciklovir.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast för okulär användning. Ej avsedd för injektion eller oralt intag.

Det finns otillräckligt med kliniska uppgifter om användningen av Xorox ögonsalva för skador djupt inne i hornhinnan eller kombinerad användning av Xorox ögonsalva och lokala kortikosteroider.

Vid samtidig bakterieinfektion krävs ytterligare behandling med antibiotika.

Patienter ska informeras om att en övergående, lindrig stickande känsla kan förekomma omedelbart efter appliceringen.

Patienterna bör undvika att ha kontaktlinser vid användning av Xorox ögonsalva.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har identifierats vid lokal applicering.

4.7 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Inga studier har utförts för att undersöka effekten på fertiliteten av lokal oftalmisk användning av aciklovir.

Det finns ingen information om effekten av aciklovir på kvinnors fertilitet.

I en studie på 20 manliga patienter med normal spermieproduktion visade sig oral administrering av aciklovir med doser på upp till 1 g per dag i upp till sex månader inte ha någon kliniskt signifikant effekt på antalet spermier eller deras motilitet eller morfologi.

Graviditet

Ett graviditetsregister efter marknadsintroduktionen av aciklovir har dokumenterat graviditetsutfallet hos kvinnor som exponerats för aciklovir. Fynden från detta register har inte visat på någon ökning av antalet beskrivna medfödda missbildningar hos patienterna jämfört med den allmänna populationen, och eventuella medfödda missbildningar uppvisade inte något unikt eller konsekvent mönster som skulle tyda på en gemensam orsak.

Systemisk administrering av aciklovir i internationellt vedertagna standardtester gav inte upphov till några embryotoxiska eller teratogena effekter hos kaniner, råttor eller möss.

Vid rekommenderad användning av Xorox ögonsalva av gravida kvinnor förväntas inga effekter på fostret eller det nyfödda barnet eftersom den systemiska exponeringen av aciklovir förväntas vara försumbar. Användning av Xorox ögonsalva kan övervägas under graviditet.

Amning

Begränsade data visar att läkemedlet passerar över till bröstmjölken efter systemisk administrering.

Den dos som det ammade barnet får efter maternell användning av Xorox ögonsalva skulle dock vara betydelselös. Användning av Xorox ögonsalva kan övervägas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Xorox ögonsalva kan påverka synförmågan, och därför rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Omedelbart efter appliceringen av den oftalmiska salvan kan en tillfällig, lätt stickande eller brännande känsla förekomma, men detta påverkar inte behandlingen.

Allvarliga biverkningar efter användning av systemiskt applicerad aciklovir är sällsynta, och de flesta symptomen är reversibla.

mycket vanliga: (≥1/10)
vanliga: (≥1/100, <1/10)
mindre vanliga: (≥1/1 000, <1/100)
sällsynta: (≥1/10 000, <1/1 000)
mycket sällsynta: (<1/10 000).

Ingen känd frekvens: Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

På grund av biverkningarnas natur går det inte att tydligt avgöra om dessa reaktioner orsakas av sjukdomen eller administreringen av läkemedlet. Spontana rapporter efter marknadsintroduktionen har använts som grundval för att bedöma biverkningsfrekvenserna.

Immunsystemet:

Mycket sällsynta: omedelbara överkänslighetsreaktioner, bland annat angioödem (Quinckes ödem, blek svullnad på huden, särskilt i ansiktet) samt urtikaria (nässelutslag)

Ögon:

Mycket vanliga: Ytlig punktvis keratopati. Detta orsakade inte förtidig avslutande av behandling och läkte utan följd tillstånd.

Mindre vanliga: Övergående lindrig stickande eller brännande känsla som uppträder omedelbart efter appliceringen, konjunktivit

Sällsynta: Blefarit

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 (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats. Även om hela innehållet i en 4,5 g tub med Xorox ögonsalva, innehållande 135 mg aciklovir, skulle sväljas, så förväntas inga biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Oftalmologiska medel, antiinfektiva medel, antivirala medel, Aciclovir

ATC-kod:

S01AD03

Verkningsmekanism: Aciklovir är en purin nukleosidanalogue och uppvisar hög aktivitet *in vitro* mot herpes simplex-virus av typ 1 och 2 liksom mot varicella-zoster-virus.

I de herpes-infekterade cellerna fosforyleras aciklovir till monofosfat genom viral tymidinkinas i ett första skede. I de fortsatta skedena omvandlas det till di- och trifosfat med deltagande av cellens eget enzym. Å ena sidan hämmar aciklovirtrifosfat den virala DNA-polymerasen och å den andra sidan integreras det i det virala DNA:t istället för deoxiguanosintrifosfat som blir resultatet vid en rubbning av den virala DNA-syntesen.

På grund av det faktum att aciklovir helst tas upp av herpes-infekterade celler och den selektiva konverteringen till den aktiva trifosfatformen är toxiciteten för humana celler som inte är påverkade av viruset låg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Aciklovir absorberas snabbt av kornealt epitelium och ytlig okulär vävnad och tränger djupt in i kammarvattnet och når där en terapeutisk nivå på cirka 7,5 µmol/l.

Distribution

Det har inte varit möjligt att detektera aciklovir i blodet med befintliga metoder efter topikal applicering i ögat. Spårbara mängder kan dock uppmätas i urin. Dessa nivåer är inte kliniskt signifikanta.

Biotransformation

Aciklovir metaboliseras av enzymet aldehyddehydrogenas till 9-karboximetoximetylguanin.

Eliminering

Aciklovir utsöndras via njurarna, både genom glomerulär filtration och tubulär utsöndring.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten av ett stort antal mutagenicitetstester *in vitro* och *in vivo* tyder på att aciklovir inte utgör någon genetisk risk för människa.

Aciklovir har inte befunnits vara karcinogent vid långtidsstudier på råttor och möss.

I huvudsak reversibla effekter på spermatogenesis förknippat med den allmänna toxiciteten hos råttor och hundar har rapporterats endast med aciklovirdoser som vida överstiger de som används terapeutiskt. Tvågenerationsstudier på möss visade inte på någon effekt på fertiliteten av oralt administrerat aciklovir.

Systemisk administrering av aciklovir i internationellt accepterade standardtester gav inte embryotoxiska eller teratogena effekter hos kaniner, råttor eller möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjukt vitt paraffin.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 30 dagar vid 25 °C.

Från en mikrobiologisk synvinkel, kan produkten förvaras i högst 28 dagar vid 25 °C när den öppnas. Andra lagringstider och villkor för användning är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vitt aluminiumrör med intern epoxifenollack och vit, HDPE-pip och lock innehållande 4,5 g salva.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AGEPHA Pharma s.r.o
Diaľničná cesta 5
Senec
903 01
Slovakien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36350

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.10.2019