

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZOVIRAX Labialis, 50 mg/g, crème.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel: aciclovir 50 mg per g crème.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Propyleenglycol 400 mg/g en Cetostearylalcohol 67,5 mg/g.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van primaire en recurrenente herpes labialis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen:

Zovirax Labialis crème moet zo spoedig mogelijk na het begin van de infectie worden aangebracht op de laesies of de zich nog vormende laesies. Bij recidieve of recurrenente infecties zal de behandeling worden ingezet tijdens het prodromale stadium.

Dosering

Zovirax Labialis crème moet 5 maal daags met tussenpozen van ongeveer 4 uur worden aangebracht op de aangedane huiddelen. De behandeling dient gedurende minstens 4 dagen te worden voortgezet. Indien de genezing onvolledig is, kan de behandeling tot 10 dagen worden voortgezet. Indien de laesies na 10 dagen nog aanwezig zijn, wordt gebruikers geadviseerd om een arts te raadplegen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Zovirax Labialis crème is niet bestemd voor applicatie op de slijmvliezen, zoals in de mond, het oog of de vagina, aangezien irritatie zou kunnen voorkomen. Men dient ervoor te zorgen dat het product niet in de ogen terecht komt.
- Zovirax Labialis crème mag niet worden gebruikt voor de behandeling van genitale herpes.
- Patiënten die lijden aan ernstige labiale herpes dienen medisch advies in te winnen. Bij patiënten met ernstige immunodepressie (bijvoorbeeld aidspatiënten of patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan) dient een antivirale behandeling via orale toediening overwogen te worden. Deze patiënten dienen hun arts te raadplegen voor de behandeling van elke infectie.
- De hulpstof propyleenglycol kan huidirritaties veroorzaken en de hulpstof cetylalcohol kan lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) veroorzaken. Gebruik dit geneesmiddel niet bij baby's jonger

- dan 4 weken oud, bij open wonden of grote delen van gebroken of beschadigde huid (zoals brandwonden) zonder overleg met uw arts of apotheker
- De hulpstof cetylalcohol kan lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Men heeft geen enkele klinisch significante interactie geïdentificeerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid:

Zie klinische studies in rubriek 5.3.

Zwangerschap:

Bij een prospectieve studie met 420 zwangere vrouwen die aciclovir kregen toegediend gedurende het eerste trimester van de zwangerschap, zijn geen congenitale afwijkingen vastgesteld bij de pasgeborenen.

Volgens een preliminair post-marketing evaluatierapport van zwangerschappen bij vrouwen die blootgesteld zijn aan een vorm van aciclovir, werd geen toename van het aantal gevallen van congenitale afwijkingen waargenomen in vergelijking met de algehele bevolking; de waargenomen afwijkingen vertoonden geen typische kenmerken noch gelijkenissen die een gemeenschappelijke oorzaak laten vermoeden.

De systemische blootstelling aan aciclovir door het aanbrengen van Zovirax Koortslip crème is zeer laag. Desondanks zou het gebruik van aciclovir zou alleen moeten worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke, onbekende risico's.

Systemische toediening van aciclovir in reproductietoxiciteitsonderzoek gaf geen embryotoxische of teratogene effecten bij konijnen, ratten of muizen.

Alleen na subcutane toediening van hoge doseringen aan ratten, die waarschijnlijk ook maternaal toxische waren, zijn ernstige ontwikkelingsstoornissen waargenomen. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

Borstvoeding:

Beperkte gegevens bij de mens tonen aan dat aciclovir na systemische toediening wordt uitgescheiden in de moedermelk. De dosis die de zuigeling binnen zou krijgen na gebruik van aciclovircrème is echter niet significant.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De volgende conventie is gebruikt voor het indelen van de bijwerkingen naar frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden:

- directe overgevoeligheidsreacties, waaronder angio- oedeem en urticaria, na topische toediening van aciclovir.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms:

- branderig of stekend gevoel na het aanbrengen van de crème.

- licht uitdrogen of afschilferen van de huid.
- Jeuk

Zelden:

- erytheem.
- contactdermatitis. Uit de resultaten van gevoeligheidstesten is gebleken dat dit zowel door bestanddelen van de crèmebasis als door aciclovir zelf kan worden veroorzaakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Voor België	Voor Luxemburg
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Overdosering

Doses tot 4 g aciclovir werden oraal toegediend gedurende 10 dagen, zonder schadelijke bijwerkingen. Er zijn geen ongewenste effecten te verwachten wanneer de gehele inhoud van een tube van 2 g, die 100 mg aciclovir bevat, zou worden ingeslikt. Aciclovir kan uit het lichaam verwijderd worden door middel van dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen, ATC-code: D06BB03

Werkingsmechanisme

In vitro heeft aciclovir een antivirale activiteit – in dalende orde – tegen de volgende virussen uit de herpesgroep:

Herpes simplex virus (HSV) type I en II
Varicella zoster virus (VZV)
Epstein-Barr virus (EBV)
Cytomegalovirus (CMV)

Aciclovir wordt na het binnendringen in een door herpes geïnfecteerde cel omgezet in het werkzame aciclovirtrifosfaat. De eerste stap in dit proces vereist de aanwezigheid van het door HSV gecodeerde thymidine kinase. Aciclovirtrifosfaat werkt als remmer en substraat van het herpes specifieke DNA-polymerase en voorkomt verdere virale DNA-synthese, zonder de normale cellulaire processen te beïnvloeden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische onderzoeken waarbij 1.385 patiënten gedurende 4 dagen behandeld werden tegen recidiverende herpes labialis, werd aciclovir crème vergeleken met een crèmebasis. Gebaseerd op de verzamelde gegevens van de twee onderzoeken, was

de mediane tijd vanaf het begin van de door de arts beoordeelde behandeling tot genezing (duur van de episode) 4,6 dagen voor aciclovir crème en 5,0 dagen voor de crèmebasis ($p < 0,001$). De mediane duur van de door de arts beoordeelde episode was 4,0 dagen voor aciclovir crème (25e percentiel = 3,0 dagen, 75e percentiel = 6,0 dagen) en 4,3 dagen voor de crèmebasis (25e percentiel = 3,1 dagen, 75e percentiel = 6,6 dagen), met een overeenkomstige risicoverhouding van 1,22 ($p < 0,001$). De mediane duur van de door de patiënt beoordeelde pijn was 2,9 dagen voor aciclovir crème en 3,0 dagen voor excipiëns crème, met een overeenkomstige risicoverhouding van 1,21 ($p < 0,001$).

In totaal startte ongeveer 60% van de patiënten met de behandeling in een vroeg stadium van de laesie (prodromie of erytheem) en 40% in een vergevorderd stadium (papule of vesikel). De start van de behandeling in een vroeg stadium verlaagde de mediane duur van de episode (4,0 dagen vs. 4,1, RR = 1,16, $p = 0,034$) evenals de mediane duur van pijn (2,8 dagen tegen 3,0, RR = 1,20, $p = 0,008$) in het geval van aciclovir crème in vergelijking met de crèmebasis. Evenzo verlaagde de start van de behandeling in een gevorderd stadium de mediane duur van de episode (4,0 dagen versus 4,5, RR = 1,38, $p < 0,001$) en de mediane duur van de episode pijn (2,7 dagen vs 3,0, RR = 1,23, $p = 0,016$) in het geval van aciclovir crème in vergelijking met de crèmebasis.

Bij patiënten die met de behandeling begonnen vóór het verschijnen van vesikels, was de proportie die geen vesikels ontwikkelde gelijk in beide behandelingsgroepen (30% voor de aciclovir-groep versus 28% voor de excipiënt-groep), met een ratio van overeenkomstige kansen van 1,1 ($p = 0,372$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Systemische resorptie na toepassing van Zovirax Labialis crème op de huid is zeer beperkt. Bij zes gezonde vrijwilligers werd gedurende 4 dagen om de 2 uur aciclovir crème op de huid aangebracht. Slechts bij één vrijwilliger kon een plasmaconcentratie van 0,014 micromolair worden gemeten, terwijl bij de vijf andere geen waarneembare hoeveelheden aciclovir konden worden gedetecteerd (detectielimiet 0,01 micromolair).

Eliminatie

De dagelijkse totale urinaire excretie van aciclovir bedroeg ongeveer 0,1% van de dagelijkse toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit: De resultaten van een grote serie in vitro en in vivo mutageniteitstesten tonen aan dat aciclovir geen genetisch risico vormt voor de mens.

Carcinogeniteit: Langdurige testen bij ratten en muizen hebben aangetoond dat aciclovir niet carcinogeen is.

Fertiliteit: Bij ratten en honden werden alleen bij zeer hoge doseringen ver boven de therapeutische niveaus, overwegend reversibele effecten op de spermatogenese gemeld. In twee-generatie studies bij muizen konden echter geen fertiliteitseffecten worden aangetoond. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van aciclovir op de fertiliteit van vrouwen. Bij patiënten met een normaal aantal spermatozoïden is aangetoond dat aciclovir via orale chronische toediening geen significant effect heeft op het aantal, de morfologie en de motiliteit van de spermatozoïden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol

Vaseline
Cetostearylalcohol
Vloeibare paraffine
Glycerol monostearaat
Macrogol stearaat 100
Poloxamer 407
Natriumlaurylsulfaat
Dimethicon
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

tube: 3 jaar
doseerpomp: 2 jaar

Zie vervaldatum op de verpakking na EX: eerste twee cijfers = maand, vier laatste cijfers = jaar. De vervaldatum is de laatste dag van de vermelde maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zovirax Labialis crème is verkrijgbaar in de vorm van een aluminium tube met 2 g crème of een polypropyleen pompverpakking (voorzien van een doseerpomp) met 2 g crème.

Niet alle genoemde verpakkingsvormen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing pompverpakking:

Verwijder de dop van de pompverpakking. Druk bij het eerste gebruik het pompje enkele keren op en neer zodat de lucht wordt verwijderd en de crème tevoorschijn komt. Elke keer dat u nu het pompje maximaal indrukt bekomt u een dosis crème die voldoet om de koortsblaasjes in te smeren. Bij meer uitgebreide letsels kan een tweede of een derde crème-dosis nodig zijn. Na het gebruik de doseerpomp met de dop afsluiten.

Gebruiksaanwijzing tube:

Doorprik het aluminium beschermhulsel van de tube met behulp van het pinnetje, speciaal voorzien op het dopje. Druk achteraan de tube tot de crème tevoorschijn komt. Na gebruik de tube zorgvuldig sluiten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v.
Site Apollo
Avenue Pascal, 2-4-6
1300 Wavre

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ZOVIRAX Labialis, 50 mg/g, crème (tube): BE166196
ZOVIRAX Labialis, 50 mg/g, crème (doseerpomp): BE179243

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning
Tube : 07 juli 1994
Doseerpomp: 24 oktober 1996

Datum van hernieuwing van de vergunning
tube en doseerpomp: 27 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 07/2018