

1. Naam van het geneesmiddel

ZOVIRAX Koortslip, crème 50 mg/g

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Actief bestanddeel: aciclovir 50 mg /g

Hulpstoffen met bekend effect: propyleenglycol (400mg/g), natriumlaurylsulfaat (7,5mg/g) en cetostearylalcohol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Crème

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Zovirax Koortslip crème kan gebruikt worden voor de behandeling van koortslip veroorzaakt door het herpes simplex virus (recidiverende herpes labialis).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen

Zovirax Koortslip crème dient vijf maal daags met tussenpozen van ongeveer vier uur te worden aangebracht op de aangedane huddelen, waarbij de nachtdosering komt te vervallen.

Zovirax Koortslip crème dient zo spoedig mogelijk te worden aangebracht, bij voorkeur gedurende de vroege stadia van de infectie (prodroom of erytheem). De behandeling kan echter ook in een latere fase (papulaire of vesiculaire fase) worden gestart.

De behandeling dient gedurende vier dagen te worden voortgezet. Indien de laesies, gerekend vanaf de eerste dag van behandeling, na tien dagen nog aanwezig zijn worden gebruikers geadviseerd om een arts te raadplegen. (Zie tevens rubriek 5.1)

4.3 Contra-indicaties

Zovirax Koortslip crème is gecontraïndiceerd bij patiënten met een gebleken overgevoeligheid voor aciclovir, valaciclovir, propyleenglycol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zovirax Koortslip crème dient alleen gebruikt te worden bij een koortslip op de mond en de huid rondom de lippen.

Zovirax Koortslip crème is niet bestemd voor applicatie op de slijmvlieszen, zoals in de mond, het oog of de vagina, aangezien irritatie zou kunnen voorkomen. Abusievelijke toediening in het oog dient te worden voorkomen.

Zovirax Koortslip crème mag niet worden gebruikt voor de behandeling van genitale herpes.

Patiënten met bijzonder ernstige en recidiverende herpes labialis dient te worden geadviseerd een arts te raadplegen.

Bij ernstige immuungecompromiteerde patiënten (bijv. patiënten met AIDS of ontvangers van een beenmergtransplantaat) dient orale toediening van Zovirax te worden overwogen. Dergelijke patiënten dienen te worden geadviseerd de arts over de behandeling van iedere infectie te raadplegen.

Dit middel bevat 800 mg propyleenglycol in elke tube/pomp, overeenkomend met 400 mg/g. Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

Dit middel bevat 15 mg natriumlaurylsulfaat in elke tube/pomp, overeenkomend met 7,5 mg/g. Natriumlaurylsulfaat kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (zoals een stekend of branderig gevoel) of huidreacties verergeren veroorzaakt door andere producten wanneer deze op hetzelfde gebied worden aangebracht.

De hulpstof cetostearylalcohol kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische relevante interacties bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Zie klinische studies in sectie 5.2.

Zwangerschap

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.

Post-marketinggegevens over vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan aciclovir laten geen verhoging in het aantal geboortefwijkingen zien ten opzichte van de gegevens voor de gehele bevolking. Eventuele aangeboren afwijkingen vertoonden geen uniekheid of consistent patroon dat duidt op een gemeenschappelijke oorzaak.

Systemische toediening van aciclovir in reproductietoxiciteitsonderzoek gaf geen embryotoxische of teratogene effecten bij konijnen, ratten of muizen. Alleen na subcutane toediening van hoge doseringen die waarschijnlijk ook matернаal toxische waren, zijn ernstige ontwikkelingsstoornissen waargenomen. De klinische relevantie hiervan is onbekend doch waarschijnlijk gering.

Borstvoeding

Beperkte humane data laat zien dat het geneesmiddel na systemische toediening in de moedermelk terecht komt. 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

Er zijn geen gegevens over de invloed van Zovirax Koorstlip crème op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te bedienen. Een nadelig effect op deze activiteiten is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

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

Aandoeningen van huid of onderhuid

Soms:

- Van korte duur zijnde branderig of stekend gevoel op de plaats van aanbrengen.
- Een milde vorm van droge huid of schilfering.
- Jeuk.

Zelden:

- Erythma.
- Contact dermatitis na toediening. Indien gevoeligheidstesten worden uitgevoerd blijken de reactieve stoffen veelal bestanddelen van de crème te zijn en niet aciclovir.

Aandoeningen van het immuunsysteem

Zeer zelden:

- Directe overgevoeligheidsreactie inclusief angioedeem en urticaria.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Ongewenste effecten na bijv. inname van 10 gram Zovirax crème (500 mg aciclovir) zijn niet aannemelijk.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC code: D06BB03

Aciclovir is een purine (guanine) nucleoside-analoon. Aciclovir is een antivirale stof met een in vitro grote werkzaamheid tegen herpes simplex virussen (HSV) type I en II, varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV) en Epstein-Barr virus (EBV).

Werkingsmechanisme

Bij een onbehandelde koortslip is de virale titer het hoogst op het moment dat de laesies het meest ernstig zijn (ongeveer 12 tot 48 uur na de eerste tekenen van het ontstaan van een koortslip). De koortslip neemt in ernst af wanneer de blaasjes zijn gebarsten en de koortslip gaat genezen door de vorming van een korstje, vanaf 48 tot 96 uur na het ontstaan van de koortslip. De virale uitscheiding neemt in dit stadium scherp af. Een behandelingsduur van vier dagen omvat derhalve de periode met de hoogste virale titer, voordat het natuurlijke genezingsproces begint.

Er zijn met Zovirax Koortslip geen studies gedaan naar de virusuitscheiding, maar studies met aciclovir crème reduceerde significant de virusuitscheiding ($p=0,01$), met name wanneer de behandeling was gestart binnen de eerste acht uur na het ontstaan van de eerste signalen van de koortslip. De duur van de virusuitscheiding was gereduceerd tot 1,2 dagen vergeleken met 2,1 dagen tijdens placebo behandeling ($p=0,05$).

De remmende activiteit van aciclovir voor HSV-1, HSV-2, VZV en EBV is erg selectief. Het enzym thymidine kinase (TK) van normale, ongeïnfecteerde cellen gebruikt aciclovir niet effectief als substraat, wat de geringe toxiciteit bij deze cellen verklaart. Echter indien TK geëncodeerd is met HSV, VZV of EBV wordt aciclovir gefosforyleerd tot de monofosfaat vorm. Aciclovirmonofosfaat remt competitief het virale DNA-polymerase en de inbouw van dit nucleoside-analoon resulteert in obligate beëindiging van de keten, stoppen van de DNA-synthese en aldus tot blokkering van de virale replicatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zovirax Koortslip is in twee grote, dubbelblinde, gerandomiseerde klinische studies met 1.385 proefpersonen vergeleken met placebo crème. In deze studies was de tijd tot genezing na gebruik van aciclovir crème 4,6 dagen en na gebruik van placebo 5,0 dagen. ($p<0,001$). De periode van pijn was in de aciclovir crème groep 3,0 dagen en in de placebogroep 3,4 dagen ($p=0,002$). In totaal begonnen ongeveer 60% van de proefpersonen de behandeling tijdens de vroege stadia van de infectie (prodromale en erythemateuze fase) en 40% tijdens de late stadia (papulaire of vesculaire fase). In de groep die behandeling in de vroege fase startte was de tijd tot genezing in de aciclovir crème groep 4,3 dagen en de duur van de pijn 3,0 dagen (placebo groep 4,8 dagen en 3,4 dagen resp.); in de groep die behandeling in de late fase startte was de tijd tot genezing in de aciclovir crème groep 4,6 dagen en de duur van de pijn 2,9 dagen (placebo groep 5,3 dagen en 3,4 dagen resp.).

Verlengde of herhaalde kuren van aciclovir bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten kan aanleiding geven tot selectie van virussen met verminderde gevoeligheid, die niet meer reageren op behandeling met aciclovir. Resistentie is gewoonlijk het gevolg van een TK-deficiënt fenotype, echter veranderingen in het virale TK of virale DNA-polymerase zijn ook gemeld. In vitro blootstelling van herpes simplex virussen aan aciclovir kan ook aanleiding geven tot het ontstaan van minder gevoelige virussen. De relatie tussen in vitro vastgestelde gevoeligheid van het HSV en de klinische respons op aciclovir therapie is niet duidelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Aciclovir dringt in de huid door. De intracutane spiegels zijn hoger dan de minimaal effectieve spiegels in weefsels in steady state. Na lokale behandeling met aciclovir kon geen plasmaspiegel van aciclovir bepaald worden. Daarom zijn de hierna vermelde gegevens gebaseerd op orale of intraveneuze toediening.

Biotransformatie & Eliminatie

De belangrijkste metaboliet is 9-carboxymethylguanine; deze vormt ongeveer 10-15% van de hoeveelheid, die in de urine wordt uitgescheiden. Het in plasma opgenomen aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden (door zowel glomerulaire filtraties als tubulaire excretie).

De plasmahalfwaardetijd van aciclovir bij patiënten met een normale nierfunctie is ongeveer 3 uur. De plasma-eiwitbinding is relatief laag (9-33%). Interacties, die berusten op het verdringen uit bindingsplaatsen, zijn daar niet te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alleen bij hoge doseringen die ver boven de humaan therapeutische niveau's liggen, zijn bij ratten en honden overwegend reversibele effecten op de spermatogenese gemeld. In tweegeneratie studies met muizen kon echter geen fertiliteitseffecten worden aangetoond. Bij de man is aangetoond dat aciclovir geen significant effect heeft op aantal, morfologie of beweeglijkheid van de spermatozoën.

Bij proefdieren zijn verder geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genetotoxiciteit en carcinogeniteit.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Vaseline
Cetostearylalcohol
Vloeibare paraffine
Poloxamer 407
Glycerol monostearaat
Macrogol stearaat 100
Natriumlaurylsulfaat
Dimethicon 20
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Zovirax Koortslip crème is niet bestemd om te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Zovirax Koortslip crème 50 mg/g in doseerpomp: 2 jaar

Zovirax Koortslip crème 50 mg/g in tube: 3 jaar

Na opening van de tube/pomp nog 10 dagen houdbaar.

Oude versie

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De crème is wit.
Tube (Al/lak) à 2 g.
Flacon (PP) met doseerpomp en dop (PP) à 2g.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare B.V.
Van Asch van Wijckstraat 55G
3811 LP Amersfoort
Nederland

8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

Zovirax Koortslip, crème 50 mg/g RVG 19078

9. Datum van eerste verlening van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 1996.
Datum van laatste verlenging: 10 januari 2016.

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 25 maart 2021