

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Herpirax 50 mg/g, huidstift

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De huidstift bevat aciclovir 50 mg/g

Hulpstof met bekend effect: butylhydroxytolueen 0,2 mg/g en ricinusolie 0,576 g/g.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Huidstift

Wit tot lichtgele ronde stift.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Herpirax 50 mg/g 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

Herpirax 50 mg/g dient vijf maal daags met tussenpozen van ongeveer vier uur te worden aangebracht op de aangedane huddelen, waarbij de nachtdosering komt te vervallen.

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)

Pediatische patiënten

Voor pediatische patiënten geldt dezelfde dosering en wijze van toediening als voor volwassenen.

Wijze van toediening

Smeer per toediening 5 keer over de aangedane delen om een voldoende hoeveelheid van de actieve stof aciclovir aan te brengen. (Zie verder rubriek 6.6).

Herpirax 50 mg/g 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.

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor valaciclovir.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Herpirax 50 mg/g dient allen gebruikt te worden bij een koortslip op de mond en de huid rondom de lippen.

Herpirax 50 mg/g is niet bestemd voor applicatie op de slijmvliezen, zoals in de mond, het oog of de vagina, aangezien irritatie zou kunnen voorkomen. Abusievelijke toediening in het oog dient te worden voorkomen.

Herpirax 50 mg/g 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 met aciclovir te worden overwogen. Dergelijke patiënten dienen te worden geadviseerd de arts over de behandeling van iedere infectie te raadplegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische relevante interacties bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er worden geen effecten tijdens de zwangerschap verwacht, omdat de blootstelling aan aciclovir verwaarloosbaar is. Herpirax 50 mg/g kan op indicatie gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op de zuigeling verwacht, omdat de systemische blootstelling aan de borst gevende vrouw verwaarloosbaar is. Herpirax 50 mg/g kan tijdens de periode van borstvoeding gebruikt worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor effecten van aciclovir op de vruchtbaarheid van de mens (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen gegevens over de invloed van Herpirax 50 mg/g 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 $< 1/1.000$,

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.

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, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Ongewenste effecten na bijv. inname van 1 stuks Herpirax 50 mg/g (200 mg) zijn niet aannemelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor dermatologisch gebruik, ATC-code: D06BB03

Werkingsmechanisme

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).

Farmacodynamische effecten

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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn met Herpirax 50 mg/g geen studies gedaan naar de virusuitscheiding, maar studies met aciclovir crème 50 mg/g 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

koortslijp. 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.

Aciclovir crème 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.).

Twee klinische studies zijn uitgevoerd met Herpirax 50 mg/g bij de behandeling van patiënten met een huidinfectie die veroorzaakt is door Herpes labialis.

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie (70 proefpersonen) heeft aangetoond dat dit middel effectief is bij de behandeling van deze aandoening, de tijd tot genezing was 4,9 dagen bij de groep patiënten behandeld met Herpirax 50 mg/g en 7,8 dagen bij de placebo groep (verschil 2,86 dagen met 95% CI 1,554 – 4,160).

De andere studie (open, gerandomiseerd, 128 proefpersonen) heeft laten zien dat er geen significant verschil is tussen de effectiviteit en bijwerkingen van Herpirax 50 mg/g en die van Zovirax 50 mg/g crème.

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

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.

De belangrijkste metaboliet is 9-carboxymethylguanine; deze vormt ongeveer 10-150 mg/g 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

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

Ricinusolie,
Hard vet,
Carnaubawas (E903),
Bijenwas (E901),
Octyldodecanol,
Paraffine, wit (E905),
Butylhydroxytolueen (E321),
Vanille aroma

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na openen: 6 maanden bij bewaring beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Applicator (polystyreen) met draaimechanisme. Inhoud 4,2 gram. Het geheel is verpakt in een kartonnen doosje met bijsluiter.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Trek de dop van de applicator en draai de stift omhoog.
2. Smeer per toediening 5 keer over de laesies.
3. Draai de stift naar beneden.
4. Duw de dop weer op de applicator totdat u een klik hoort.

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

A.forall Development NV
Square Marie Curie 50
1070 Anderlecht
België

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

RVG 108806

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2014
Datum van laatste verlenging: 26 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 18 juli 2024