

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zovido 50 mg/g og 10 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 gram krem inneholder 50 mg aciklovir og 10 mg hydrokortison.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 67,5 mg cetostearylalkohol 8 mg natriumlaurylsulfat og 200 mg propylenglykol / gram krem.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem

Hvit til gulaktig krem

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av tidlige tegn og symptomer på tilbakevendende herpes labialis (munnsår) for å redusere progresjon av munnsår til ulcerøse lesjoner hos immunkompetente voksne og ungdom (12 år og eldre).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn over 12 år.

Zovido bør påføres fem ganger daglig i 5 dager, (dvs. ca. hver 3.-4. time uten påføring om natten). Behandling bør påbegynnes så snart som mulig, helst umiddelbart, etter at de første tegnene eller symptomene har oppstått. En tilstrekkelig mengde krem bør påføres hver gang for å dekke det utsatte området inkludert ytterkanten av lesjonene, hvis denne er tilstede.

Behandlingen skal vare i 5 dager. Dersom lesjonene fremdeles er tilstede 5 dager etter avsluttet behandling, bør brukere rådes til å kontakte lege.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zovido hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Kun til bruk på huden.

For å unngå forverring eller overføring av infeksjonen, bør brukere vaske hendene før og etter påføring av kremen og unngå unødvendig gnissing av lesjonene eller berøring av dem med håndkle.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, valaciklovir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk på hudlesjoner som skyldes andre virus enn herpes simplex eller hudinfeksjoner som skyldes sopp, bakterier eller parasitter.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun til bruk på huden: til påføring på lesjoner på lepper og huden omkring leppene. Det er ikke anbefalt for påføring på slimhinner (f.eks. i øyne, munnhulen, nese eller genitalier).

Zovido er ikke ment til å behandle genital herpes.

Særlig forsiktighet må utvises for å unngå kontakt med øynene.

Hos pasienter med alvorlig tilbakevendende herpes labialis bør andre underliggende sykdommer utelukkes.

Må ikke brukes med okklusjonsbandasje, slik som plaster eller spesielle munnsårplaster.

Zovido er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt immunforsvar på grunn av muligheten for pseudo-opportunistiske infeksjoner eller legemiddelresistente virusstammer som krever systemisk antiviral behandling. Pasienter med kompromittert immunforsvar bør rådes til å konsultere lege vedrørende behandling av enhver infeksjon.

De som lider av munnsår bør rådes til å unngå å føre smitten videre, spesielt når aktive lesjoner er tilstede (f.eks. vaske hender før og etter påføring).

Sammenhengende langtidsbruk bør unngås. Skal ikke brukes i mer enn 5 dager.

Behandling av pasienter med ledsagende dermatitt av annen årsak har ikke blitt studert.

Kremen inneholder cetostearylalkohol som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt). Dette legemidlet inneholder 200 mg/g propylenglykol .

Dette legemidlet inneholder 8 mg/g natriumlaurylsulfat. Natriumlaurylsulfat kan forårsake lokale hudreaksjoner (som stikkende eller brennende følelse) eller øke hudirritasjon forårsaket av andre produkter som påføres på samme område.

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med Zovido er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av Zoviduo bør vurderes kun når de potensielle fordelene oppveier muligheten for de ukjente risikoene. Systemisk eksponering av aciklovir og hydrokortison ved topikal påføring av kremen er imidlertid veldig liten.

Et graviditetsregister etter markedsføring har dokumentert utfallet av graviditet hos kvinner eksponert for enhver formulering av aciklovir. Resultatet fra registeret har ikke vist noen økning i antall fødselsdefekter blant personene som ble eksponert for aciklovir sammenlignet med den øvrige populasjonen.

De omfattende kliniske data som er tilgjengelig for hydrokortison indikerer ikke en økt risiko for teratogenisitet ved klinisk bruk av topikale kortikosteroider. Negative effekter i forhold til utviklingstoksitasitet er blitt observert i dyrestudier ved lavgradig eksponering.

Amming

Aciklovir og hydrokortison går over i morsmelk ved systemisk administrering. Dosen et ammende barn får i seg etter morens bruk av Zoviduo vil imidlertid være ubetydelig. Zoviduo bør likevel ikke brukes under amming hvis ikke strengt nødvendig.

Fertilitet

Det finnes ingen data fra mennesker slik at påvirkningen av topikal Zoviduo på fertilitet kan evalueres.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zoviduo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene nedenfor er listet etter organklasser og frekvens. Frekvensene er klassifisert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Hud- og underhudssykdommer	Uttørking eller avflassing av hud	Vanlige
	Forbigående brennende følelse, prikking eller svie (etter påføring av produktet)	Mindre vanlige
	Kløe Erytem Pigmentforandringer I sikkerhetsstudier på hud er det sett kontaktdermatitt etter påføring med okklusjon. Der sensitivitetstester er utført, var den reaktive substansen hydrokortison eller et av innholdsstoffene i krembasen. Reaksjon på påføringsstedet inkludert tegn og symptomer på inflammasjon	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angioødem	Svært sjeldne
Øyesykdom	Tåkesyn	Ikke kjent

Basert på erfaring etter markedsføring med aciklovir som eneste virkestoff, har umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angioødem, blitt identifisert som en svært sjelden bivirkning.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen hos ungdom (12-17 år) var tilsvarende den hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

På grunn av minimal systemisk eksponering forventes ingen uheldige effekter, selv om hele innholdet av en 2 g tube med Zoviduo krem skulle bli inntatt oralt eller påført topikalt. I tilfelle av en mistenkt overdose bør behandlingen være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel, ATC-kode: D06BB53.

Zoviduo er en kombinasjon av aciklovir 5% v/v og hydrokortison 1% v/v.

Virkningsmekanisme

Aciklovir er et antiviralt middel som er meget aktivt mot herpes simplex virus (HSV) type 1 og 2 *in vitro*. Aciklovir fosforyleres til den aktive forbindelsen aciklovirtrifosfat etter opptak i herpesinfiserte celler. Første trinn i denne prosessen er avhengig av tilstedeværelse av HSV-kodet thymidinkinase-enzym. Aciklovirtrifosfat virker som en hemmer av og substrat for herpesspesifikk DNA-polymerase, og forhindrer videre viral DNA-syntese uten å påvirke normale cellulære prosesser.

Hydrokortison er et mildt kortikosteroid som har en rekke immunmodulerende effekter. Når den påføres topikalt er den primære rollen å kontrollere forskjellige inflammatoriske hudsykdommer.

Zoviduo, som kombinerer den antivirale aktiviteten til aciklovir og den antiinflammatoriske virkningen til hydrokortison, reduserer progresjon av munnsår til ulcerøse lesjoner. Den eksakte mekanismen for dette er ikke helt klarlagt, men antas å være mediert via clearance av viruset og demping av den inflammatoriske reaksjonen i leppen, hvilket fører til færre tegn og symptomer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne:

I en dobbelt-blindet, randomisert klinisk studie ble 1443 pasienter med tilbakevendende labial herpes behandlet med enten Zoviduo, aciklovir 5 % i en vehikkelkrem eller vehikkelkrem alene. Det primære endepunktet var forebygging av progresjon av munnsår til ulcerøse lesjoner. Blant pasientene som ble behandlet med Zoviduo utviklet 58 % ulcerøse lesjoner, sammenlignet med 65 % av de som ble behandlet med 5 % aciklovir i Zoviduo vehikkel ($p=0,014$) og 74 % av de som ble behandlet med vehikkelkrem alene ($p<0,0001$). Hos pasientene som utviklet ulcerøse lesjoner var gjennomsnittsvarigheten av en episode 5,7, 5,9 og 6,5 dager for henholdsvis Zoviduo krem, aciklovir 5% i vehikkelkrem eller vehikkelkrem alene, ($p=0,008$ for sammenligningen mellom Zoviduo med vehikkelkrem alene).

Pediatrisk populasjon

Det er blitt utført en åpen sikkerhetsstudie med 254 pasienter mellom 12-17 år med tilbakevendende herpes labialis. Den anvendte behandlingen brukte samme doseringsregime som for voksne og pasientene ble fulgt opp for bivirkninger. Profilen på sikkerhets- og effekt tilsvarte den som er observert hos voksne.

Pasienter med nedsatt immunforsvar

Sikkerhet ble studert i en randomisert, dobbelt-blind klinisk studie med 107 voksne pasienter med mild til moderat immunsuppresjon, som ble behandlet med enten Zoviduo krem eller aciklovir 5 % i vehikkelkrem. Sikkerhet og tilbakevendingsfrekvens under en oppfølgingsperiode på 1 år etter behandling av et tilbakefall med herpes simplex virus var lik mellom de to behandlingsgruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen kliniske farmakokinetiske studier er utført med Zoviduo

Absorpsjon

På grunn av begrenset absorpsjon forventes den systemiske eksponeringen av aciklovir etter topikal administrasjon av aciklovir og hydrokortisonkrem å være lav.

Glukokortikoider har evne til å trenge gjennom stratum corneum i epidermis og påvirke de dypere cellelagene. Vanligvis absorberes kun en liten del av dosen, og noen påvirkning av hormonbalansen forventes derved ikke. Systemeffekter av glukokortikoider kan forekomme ved økt absorpsjon, (f. eks. ved behandling av store betente hudflater eller på hud hvor stratum corneum i epidermis er skadet). Absorpsjonen øker ved okklusjonsbehandling.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cetostearylalkohol,
Parafin, flytende,
Poloksamer 188,
Propylenglykol,
Isopropylmyristat,
Natriumlaurylsulfat,
Vaselin, hvit,
Sitronsyremonohydrat,
Natriumhydroksid (for justering av pH),
Saltsyre (for justering av pH),
Vann, rensset.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter første gangs åpning: 3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 g aluminiumlaminert HDPE tube med HDPE skrukork eller 2 g aluminiumtube med innvendig belegg av epoksyfenol og HDPE skrukork.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Haleon Denmark ApS
Delta Park 37
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11351

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16. juni 2017 / 01. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

14.04.2023