

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zoviduo 50 mg/10 mg v 1 g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 gram kreme vsebuje 50 mg aciklovirja in 10 mg hidrokortizona.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 67,5 mg cetil in stearylalkohola, 8 mg natrijevega lavrilsulfata ter 200 mg propilenglikola na gram kreme.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Krema

Bela do rumenkasta krema

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zgodnjih znakov in simptomov ponavljajočega se labialnega herpesa ("ocvirkov"), da bi zmanjšali napredovanje izbruha v ulcerozne lezije pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih (starih 12 let ali več).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje.

Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več).

Zdravilo Zoviduo je treba nanašati 5 dni petkrat na dan (tj. približno na 3 do 4 ure, brez uporabe v nočnem času). Zdravljenje je treba začeti čim prej, po možnosti takoj ob prvih znakih ali simptomih. Vsakokrat je treba nanesti dovolj kreme, da prekrije prizadeti predel, vključno z zunanjim robom lezije, če je prisoten.

Zdravite 5 dni. Uporabnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če so lezije po 5 dneh po zaključenem zdravljenju še prisotne.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zoviduo pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani.

Način uporabe

Samo za dermalno uporabo.

Uporabniki si morajo pred nanašanjem kreme in po njem umiti roke ter se morajo izogibati nepotrebnemu drgnjenju lezij in dotikanju lezij z brisačo, da bi preprečili poslabšanje okužbe ali njen prenos.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini, valaciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba za kožne lezije, ki jih povzroča kateri koli drug virus razen virusa herpes simpleks, ali za glivične, bakterijske ali parazitske okužbe kože.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Le za dermalno uporabo: zdravilo se nanaša na lezije na ustnicah in kožo v bližini ustnic. Ni ga priporočljivo nanašati na sluznice (npr. v oči, usta ali nos ali na spolovila).

Zdravila Zoviduo se ne sme uporabljati za zdravljenje genitalnega herpesa.

Posebno pozornost je treba nameniti temu, da zdravilo ne pride v stik z očmi.

Pri bolnikih s hudim, ponavljajočim se labialnim herpesom je treba izključiti druge osnovne bolezni.

Ne uporabljajte z okluzivnimi povoji, na primer z navadnimi obliži ali posebnimi obliži za zdravljenje herpesa.

Zdravila Zoviduo ni priporočljivo uporabljati pri imunsko oslabilih bolnikih, ker obstaja možnost za psevdooportunistične okužbe ali pojav proti zdravilu odpornih sevov, ki zahtevajo sistemsko protivirusno zdravljenje. Imunsko oslabilim bolnikom se priporoča, da se posvetujejo z zdravnikom glede zdravljenja katerekoli okužbe.

Obolelim s herpesom je treba naročiti, naj pazijo, da ne prenesejo virusa, zlasti kadar so prisotne aktivne lezije (potrebno je npr. umivanje rok pred nanosom in po njem).

Dolgotrajni stalni uporabi se je treba izogniti. Zdravila ne uporabljajte več kot 5 dni.

Zdravljenje bolnikov, ki imajo sočasen dermatitis zaradi drugega vzroka, ni raziskano.

Zdravilo vsebuje cetil in stearylalkohol, ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis). To zdravilo vsebuje 200 mg/g propilenglikola.

To zdravilo vsebuje 8 mg/g natrijevega lavrilsulfata. Natrijev lavrilsulfat lahko povzroči lokalne kožne reakcije (kot je zbadajoč ali pekoč občutek) ali pa poveča kožne reakcije, nastale zaradi drugih zdravil, ki se nanašajo na isto mesto.

Pri sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno obravnavati za napotitev k oftalmologu zaradi preučitve možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Zoviduo niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Zoviduo pride v poštev le, če možne koristi odtehtajo možna neznana tveganja. Vendar pa je sistemska izpostavljenost aciklovirju in hidrokortizonu v primeru topikalne uporabe kreme zelo majhna.

Register aciklovirju izpostavljenih nosečnosti je med obdobjem po prihodu zdravila na trg dokumentiral izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih kakršni koli obliki aciklovirja. Izsledki registra niso pokazali večjega števila prirojenih napak med otroci, izpostavljenimi aciklovirju, v primerjavi s splošno populacijo.

Obsežni klinični podatki o hidrokortizonu ne nakazujejo povečanega tveganja teratogenosti pri klinični uporabi topikalnih kortikosteroidov. Pri živalih so ob majhnih izpostavljenostih opazili neželene toksične učinke na razvoj.

Dojenje

Aciklovir in hidrokortizon po sistemski uporabi prehajata v materino mleko. Toda odmerki, ki bi jih dobil dojeni otrok med materino uporabo zdravila Zoviduo, bi bili nepomembni. Kljub temu se zdravila Zoviduo med obdobjem dojenja ne sme uporabljati, če ni nedvomno potrebno.

Plodnost

Podatkov za ovrednotenje učinka lokalnega zdravila Zoviduo na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zoviduo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	Suha koža ali luščenje kože	Pogosti
	Prehoden pekoč občutek, mravljinčenje ali zbadanje (po nanosu zdravila) Srbenje	Občasni
	Eritem Spremembe pigmentacije V študijah dermalne varnosti so po uporabi zdravila pod okluzijo opazili kontaktni dermatitis. Ko so izvedli teste občutljivosti, sta bili reaktivni snovi hidrokortizon ali sestavine podlage kreme. Reakcije na mestu uporabe, vključno z znaki in simptomi vnetja.	Redki
Bolezni imunskega sistema	Takojšnje preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom.	Zelo redki
Očesne bolezni	Zamegljen vid	Neznano

Na podlagi postmarketinških izkušenj z učinkovino aciklovir so kot zelo redek neželen učinek ugotovili takojšnje preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom.

Pediatrična populacija

Varnostne značilnosti pri mladostnikih (12-17 let) so bile podobne kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru zaužitja celotne vsebine 2-g tube zdravila Zoviduo ni pričakovati neželenih učinkov, enako velja za lokalno uporabo te količine, ker je sistemska izpostavljenost minimalna. V primeru suma na preveliko odmerjanje mora biti zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila. Oznaka ATC: D06BB53.

Zdravilo Zoviduo je kombinacija 5 % (m/m) aciklovirja in 1 % (m/m) hidrokortizona.

Mehanizem delovanja

Aciklovir je protivirusno zdravilo, ki je *in vitro* zelo aktivno proti herpes simpleks virusom (HSV) tipa 1 in 2. Aciklovir se po vstopu v celice, okužene s herpesom, fosforilira v aktivno obliko aciklovir trifosfat. Prvi korak v tem dogajanju je odvisen od prisotnosti encima timidin-kinaze, ki ga kodira HSV. Aciklovirjev trifosfat deluje kot zaviralec in substrat za herpes specifične DNA-polimeraze in prepreči nadaljnjo sintezo virusne DNA, ne da bi vplival na normalna celična dogajanja.

Hidrokortizon je blag kortikosteroid s celo vrsto imunomodulacijskih učinkov. Če je uporabljen lokalno, je njegova glavna vloga obvladovanje različnih vnetnih kožnih bolezni.

Zdravilo Zoviduo združuje protivirusno delovanje aciklovirja in protivnetno delovanje hidrokortizona ter zmanjša napredovanje izbruhov herpesa v ulcerozne lezije. Natančen mehanizem delovanja ni povsem opredeljen, a domnevno poteka z očistkom virusa in ublažitvijo lokalnega vnetnega odziva na ustnici, s čimer zmanjša znake in simptome.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli:

V dvojno slepi, randomizirani klinični študiji so 1443 bolnikov s ponavljajočim se labialnim herpesom zdravili ali z zdravilom Zoviduo ali s 5 % aciklovirjem v kremi z vehiklom ali s kremo z vehiklom. Primarni opazovani dogodek je bila preprečitev napredovanja izbruhov herpesa v ulcerozne lezije. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Zoviduo, so se ulcerozne lezije pojavile pri 58 %; med bolniki, ki so prejeli 5 % aciklovir v vehiklu zdravila Zoviduo, je bil ta delež 65 % ($p = 0,014$), in med bolniki, ki so prejeli samo vehikel zdravila Zoviduo, 74 % ($p < 0,0001$). Pri bolnikih, ki so se jim pojavile ulcerozne lezije, je bilo

povprečno trajanje epizode 5,7 dneva s kremo Zoviduo, 5,9 dneva s 5 % aciklovirjem v kremi z vehiklom in 6,5 dneva s kremo z vehiklom ($p = 0,008$ za primerjavo med zdravilom Zoviduo in kremo z vehiklom).

Pediatrična populacija

Pri 254 mladostnikih, starih od 12 do 17 let, s ponavljajočim se labialnim herpesom so izvedli odprto študijo varnosti. Zdravljenje je potekalo po enaki odmerni shemi kot pri odraslih in bolnike so spremljali glede neželenih učinkov. Značilnosti glede varnosti in učinkovitosti so bile podobne kot pri odraslih.

Imunsko oslabei bolniki

Varnost so proučevali v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji pri 107 blago do zmerno imunsko suprimiranih odraslih preiskovancih, ki so prejeli ali kremo Zoviduo ali 5 % aciklovir v kremi z vehiklom. Varnost in pogostnost ponovitev med 1-letnim obdobjem spremljanja po zdravljenju ponovitve herpes simpleks virusa sta bili med terapevtskima skupinama podobni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kliničnih študij farmakokinetike z zdravilom Zoviduo niso izvedli.

Absorpcija

Zaradi majhne absorpcije je pričakovana sistemska izpostavljenost aciklovirju po lokalni uporabi kreme z aciklovirjem in hidrokortizonom majhna.

Glukokortikoidi lahko prodrejo v *stratum corneum* epidermisa in vplivajo na globlje celične plasti. Absorbira se le majhen del odmerka, zato ni pričakovati vpliva na hormonsko ravnovesje. Sistemske učinke glukokortikoidov se lahko pojavi v primeru večje absorpcije (npr. v primeru nanosa na večje predele vnete kože ali nanosa na kožo, v kateri je *stratum corneum* epidermisa poškodovan). Okluzivni povoji povečajo absorpcijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja, genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Cetil in stearylalkohol,
tekoči parafin,
poloksamer 188,
propilenglikol,
izopropilmiristat,
natrijev lavrilsulfat,
beli vazelin,
citronska kislina monohidrat,
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH),
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH),
prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2-g tuba iz HDPE, laminiranega z aluminijem, s pokrovčkom iz HDPE ali 2-g tuba iz aluminija z notranjim epoksifenolnim lakom in navojno zaporko iz HDPE.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Haleon Hungary Kft., Csörsz utca 43, 1124 Budimpešta, Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02465/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.8.2018

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 9. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.05.2024