

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zovirax® Lippenherpescreme
5 % Aciclovir

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 g Creme enthält 50 mg Aciclovir

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur lindernden Therapie von Schmerzen und Juckreiz sowie zur Beschleunigung der Krustenbildung beim natürlichen Heilungsverlauf von akuten Episoden wiederholt auftretender Lippenbläschen (rezidivierender Herpes labialis).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte Zovirax Lippenherpescreme bereits bei den ersten Anzeichen der Herpeserkrankung (Brennen, Jucken, Spannungsgefühl, Rötung, Schwellung oder Bläschen) angewendet werden.

Ferner wird eine Anwendung vor und während der Bläschenphase empfohlen, um die Behandlung maximal erfolgreich durchzuführen. Mit der Behandlung kann jedoch auch noch nach der Bläschenbildung begonnen werden.

Wenn bereits das Krustenstadium erreicht ist, ist eine virostatistische Behandlung mit Zovirax Lippenherpescreme nicht mehr sinnvoll.

Die Creme 5-mal täglich alle 4 Stunden tagsüber dünn auf die infizierten und die angrenzenden Hautbereiche auftragen.

Art der Anwendung:

Zovirax Lippenherpescreme kann entweder mit einem sauberen Finger oder mit einem Wattestäbchen aufgetragen werden, indem dieses mit einer für die Größe der infizierten Hautbereiche notwendigen Menge bestrichen wird. Beim Auftragen sollte darauf geachtet werden, dass nicht nur die bereits sichtbaren Anzeichen des Herpes (Bläschen, Schwellung, Rötung) mit der Creme bedeckt werden, sondern dass auch angrenzende Bereiche in die Behandlung mit einbezogen werden.

Falls eine Auftragung mit der Hand erfolgt, sollte diese vorher und nachher gründlich gewaschen werden, um eine zusätzliche Infektion der geschädigten Hautpartie, z. B. durch Bakterien oder eine Übertragung der Viren auf noch nicht infizierte Schleimhaut- und Hautbereiche zu verhindern.

Dauer der Anwendung:

Die Behandlungsdauer beträgt im Allgemeinen 4 Tage. Im Einzelfall sollte eine Behandlung so lange erfolgen, bis die Bläschen verkrustet oder abgeheilt sind. Eine Behand-

lungsdauer von 10 Tagen sollte nicht überschritten werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Aciclovir oder Valaciclovir oder einen der sonstigen Bestandteile.

Zovirax Lippenherpescreme darf nicht auf Schleimhäute (z. B. in der Mundhöhle, am Auge oder in der Scheide) aufgetragen werden, da sonst mit lokalen Reizerscheinungen zu rechnen ist.

Bei Vorliegen von schweren Störungen der körpereigenen Immunabwehr oder schweren Verlaufsformen von rezidivierendem Herpes labialis ist diesbezüglich vor Behandlungsbeginn ein Arzt zu konsultieren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Patienten, die an einer akuten Episode von Lippenherpes leiden, sollten die Verbreitung des Virus vermeiden, insbesondere bei offener Wunde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt geworden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Nach Markteinführung wurden Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft - über alle verfügbaren Darreichungsformen und Stärken von Zovirax - in einem so genannten Schwangerschaftsregister dokumentiert. Diese zeigten keine erhöhte Missbildungsrate im Vergleich zur normalen Bevölkerung. Die aufgetretenen Missbildungen waren nicht einheitlich, so dass nicht auf Zovirax als Ursache geschlossen werden kann.

Die Anwendung während der Schwangerschaft sollte nach Abwägung des Nutzens und möglicher Risiken erfolgen.

Nach systemischer Anwendung geht Aciclovir in die Muttermilch über. Jedoch ist die Dosis, die ein Kind nach Anwendung von Zovirax Lippenherpescreme durch das Stillen aufnehmen würde, vernachlässigbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

| | |
|--------------|----------------------------|
| Sehr häufig | (≥ 1/10) |
| Häufig | (≥ 1/100 bis < 1/10) |
| Gelegentlich | (≥ 1/1.000 bis < 1/100) |
| Selten | (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) |
| Sehr Selten | (< 1/10.000) |

Störungen von Haut und Unterhautgewebe:

Gelegentlich:

- vorübergehendes Brennen oder Stechen auf den behandelten Hautabschnitten

- Eintrocknung, Juckreiz und Abschuppung der behandelten Haut

Selten:

- Erythem
- Auftreten einer Kontaktdermatitis. Eine Kontaktdermatitis ist daran zu erkennen, dass die oben genannten Nebenwirkungen verstärkt auftreten und über die mit der Creme behandelten Hautabschnitte hinausgehen.

Störungen des Immunsystems:

Sehr selten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp einschließlich Angioödem

4.9 Überdosierung

Bei versehentlich oraler Einnahme von 2 g Creme mit 100 mg Aciclovir sind keine ungünstigen Wirkungen zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Guanosin-Analogon, Virostatikum, Virus-DNS-Polymerase-Hemmstoff

ATC-Code: D06BB03

Aciclovir ist eine pharmakologisch inaktive Substanz, die erst nach der Penetration in eine Zelle, die mit Herpes-simplex-Viren (HSV) oder Varicella-zoster-Viren (VZV) infiziert ist, zu einem Virostatikum wird.

Diese Aktivierung des Aciclovirs wird katalysiert durch die HSV- oder VZV-Thymidinkinase, ein Enzym, das die Viren zu ihrer Replikation dringend benötigen. Vereinfacht kann man sagen, dass das Virus sein eigenes Virostatikum synthetisiert. Im Einzelnen laufen dabei folgende Schritte ab:

1. Aciclovir penetriert vermehrt in Herpes-infizierte Zellen.
2. Die in diesen Zellen vorliegende Virus-Thymidinkinase phosphoryliert Aciclovir zum Aciclovir-Monophosphat.
3. Zelluläre Enzyme überführen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virostatikum, das Aciclovir-Triphosphat.
4. Aciclovir-Triphosphat besitzt eine 10- bis 30-mal stärkere Affinität zur Virus-DNS-Polymerase als zur zellulären DNS-Polymerase und hemmt somit selektiv die Aktivität des viralen Enzyms.
5. Die Virus-DNS-Polymerase baut darüber hinaus Aciclovir in die Virus-DNS ein, wodurch ein Kettenabbruch bei der DNS-Synthese erfolgt.

Diese Einzelschritte führen insgesamt zu einer sehr wirkungsvollen Reduktion der Virusproduktion.

Im Plaque-Reduktions-Test wurde für HSV-infizierte Vero-Zellen (Zellkultur aus dem Nierenparenchym des grünen afrikanischen Affen) ein ED₅₀-Hemmwert von 0,1 µmol Aciclovir/l gemessen, dagegen war ein ED₅₀-Wert von 300 µmol Aciclovir/l erforderlich, um das Wachstum nicht infizierter Vero-Zellkulturen zu verhindern. Somit ermittelt man für Zellkulturen therapeutische Indizes bis zu 3000.

Wirkungsspektrum in vitro

Sehr empfindlich:
Herpes-simplex-Virus Typ I und II,
Varicella-zoster-Virus.

Empfindlich:
Epstein-Barr-Virus.

Teilweise empfindlich bis resistent:
Zytomegalie-Virus.

Resistent:
RNS-Viren,
Adenoviren,
Pockenviren.

In zwei großen klinischen Studien (doppelblind, randomisiert) an 1385 Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis verkürzte Zovirax Lippenherpescreme gegenüber Placebo signifikant die Dauer des Rezidivs ($p < 0,02$) sowie die Schmerzdauer ($p < 0,03$).

Insgesamt begannen 98 % der Patienten mit der Behandlung vor bzw. während der Bläschenphase.

Messbare Aciclovir-Konzentrationen im Blut konnten nach Anwendung der Creme nicht festgestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Untersuchungen zur Resorption von Aciclovir aus der Zovirax Lippenherpescreme:

6 Probanden wurde 5-mal täglich an 4 aufeinander folgenden Tagen Zovirax Lippenherpescreme auf die Haut des Rückens aufgetragen und auf einem 710 cm² großen Areal solange verstrichen, bis keine Creme mehr sichtbar war, so dass vollständige Penetration unterstellt werden konnte.

Aciclovir-Serumspiegel waren im Verlauf der Untersuchungen nicht messbar. Die Nachweisgrenze für Aciclovir lag bei $< 0,01 \mu\text{mol/l}$. Im Urin konnten am 2. Tag messbare Aciclovir-Konzentrationen festgestellt werden, wobei die Werte im Verlauf der Behandlung leicht anstiegen und am 4. Tag den Wert von $0,6 \mu\text{mol/l}$ erreichten. Dieser Wert entspricht weniger als 0,1 % der auf die Haut aufgetragenen Aciclovir-Menge. Insgesamt belegen diese Werte eine Resorption des Aciclovir aus Zovirax Lippenherpescreme. Ihre Größenordnung lässt jedoch den Schluss zu, dass mit keinerlei systemischer Wirkung zu rechnen ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Prüfungen der lokalen Verträglichkeit der Creme:

Kaninchen wurde über 21 Tage Aciclovirhaltige Creme sowohl auf die abradierete Haut als auch auf die unverletzte Haut mehrfach am Tag aufgetragen. Bei wiederholter Anwendung zeigte sich eine geringfügige Reizung der Haut.

Weitere Untersuchungen wurden mit dieser Darreichungsform nicht durchgeführt, da die aus der Creme resorbierte Wirkstoffmenge zu keinen nachweisbaren Blutspiegeln führte (s. a. Abschnitt 5.2, Pharmakokinetik).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat, dickflüssiges Paraffin, Glycerolmonostearat, Macrogolstearat 100, Poloxa-

mer 407, Propylenglycol, weißes Vaseline, Dimeticon 20, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt geworden. Zovirax Lippenherpescreme sollte jedoch nicht verdünnt oder als Grundlage zur Aufnahme anderer Arzneistoffe verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht kühl lagern bzw. aufbewahren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 g Creme in der Tube

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare
GmbH & Co. KG.
Bußmatten 1
D-77815 Bühl
Telefon 07223/76-0
Telefax 07223/76-4000

8. ZULASSUNGSNUMMER

28084.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.12.1993 / 18.06.2004

10. STAND DER INFORMATION

11/2007

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin