

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Herpolips 50 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 50 mg asikloviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 150 mg propyleeniglykolia (E1520) ja 15 mg setyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Valkoinen-valkeahko emulsiovoide

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Herpes simplex -viruksen aiheuttamien huulirokahtumien hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Herpolips 50 mg/g -emulsiovoidetta levitetään huulten rokahtumakohtiin 5 kertaa päivässä noin neljän tunnin väliajoin, ei kuitenkaan yöaikaan.

Emulsiovoidetta levitetään leesioihin tai muodostumassa oleviin leesioihin mahdollisimman varhaisessa vaiheessa infektion alussa.

Hoitoa on jatkettava viiden päivän ajan. Jos parantuminen on vielä kesken viiden päivän kuluttua, hoitoa voidaan jatkaa vielä enintään toiset viisi päivää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Emulsiovoidetta ei suositella käytettäväksi limakalvoille, kuten suuhun, silmiin tai emättimeen, paikallisärsytyksen välttämiseksi. Voidetta ei saa joutua varsinkaan silmiin.

Suun kautta annettavaa asikloviirihoitoa on harkittava potilailla (esim. AIDS-potilaat tai luuytimen siirtopotilaat), joiden immuunijärjestelmä on vakavasti heikentynyt. Näitä potilaita on kehoitettava neuvottelemaan lääkärin kanssa kaikkien heillä esiintyvien infektioiden hoidosta.

Apuaineet

Apuaine setyylialkoholi saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkittäviä interaktioita ei ole esiintynyt.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Asikloviiria tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin tuntemattomien riskien mahdollisuus. Emulsiovoiteen käyttö aiheuttaa erittäin vähäisen systeemisen altistuksen asikloviirille.

Asikloviirin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu rekisteriksi. Rekisteri ei osoita asikloviiria saaneilla naisilla muuta väestöä enempää vammaisina syntyneitä lapsia eivätkä havaitut vammat olleet keskenään samanlaisia tai noudattaneet mitään mallia, joka viittaisi yhteiseen syyhyn.

Vaikuttavalla aineella, asikloviirilla, on esiintynyt haittavaikutuksia eläinkokeissa. Asikloviirin systeeminen käyttö kansainvälisesti hyväksytyissä standardikokeissa ei saanut aikaan alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kaneilla, rotilla eikä hiirillä. Sikiön epämuodostumia ilmeni rotilla tehdyssä ei-standardikokeessa, mutta vain kun ihonalainen annos oli niin suuri, että se oli toksinen emolle. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Imetys

Systeemisesti annettu asikloviiri erittyy maitoon, mutta imetetävän lapsen haittavaikutusriski vaikuttaa epätodennäköiseltä terapeuttisilla annoksilla, koska systeeminen altistus on paikallisen annon yhteydessä hyvin pieni.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Herpolips 50 mg/g -emulsiovoiteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tietoja. Tällaiset haittavaikutukset ovat kuitenkin epätodennäköisiä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$).

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: Välittömiä yliherkkyysoireita, mukaan lukien angioedeema ja urtikaria.

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: Ohimenevä polttelu tai kirvely voiteen levittämiskohdassa, ihon lievä kuivuminen tai hilseily, kutina.

Harvinaiset: Ihon punoitus, kosketusihottuma voiteen levittämisen jälkeen. Yliherkkyysoireet ovat osoittaneet, että yliherkkyys johtui useammin voidepohjan aineosista kuin asikloviirista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Haitallisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, vaikka potilas nielsi kokonaisen putkilollisen voidetta (10g voidetta, 500 mg asikloviiria).

800 mg:n peroraaliannoksia on annettu viidesti päivässä viikon ajan vyöruusutapauksissa ilman haittavaikutuksia. Yksittäisiä i.v.-annoksia, korkeintaan 80 mg/kg, on annettu yksittäistapauksissa vahingossa ilman haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisantibiootit ja kemoterapia-aineet.
ATC-koodi: D06BB03

Asikloviiri itse on farmakodynaamisesti inaktiivinen yhdiste. Asikloviiri muuntuu antiviraalisesti aktiiviseksi asikloviirifosfaatiksi tunkeuduttuaan herpes simplex -viruksen infektoimiin soluihin. Tämän muutoksen katalysoi viruksen HSV-tymidiinikinaasi, joka on viruksen kasvulle välttämätön entsyymi. HSV siis syntetisoi oman antiviraalisen aineensa. Asikloviirin affiniteetti viruksen DNA-polymeraasiin on 10–20 kertaa suurempi kuin sen affiniteetti solun DNA-polymeraasiin. Asikloviiri estää näin ollen selektiivisesti viruksen entsyymin toimintaa. Viruksen DNA-polymeraasi saa asikloviirin asettumaan viruksen DNA:han.

Koska asikloviirilta puuttuu 3'-hydroksyyli-ryhmä, nukleotidien lisääminen muodostamalla 3'-5'-sidoksia ei ole mahdollista, mikä estää ketjun muodostumista ja näin vähentää tehokkaasti viruksen replikoitumista. Herpes simplex -viruksen tyypit I ja II ovat molemmat erittäin herkkiä asikloviirille.

Pitkällinen tai toistuva asikloviirihoito potilailla, joiden immuunivaste on merkittävästi heikentynyt, saattaa johtaa vähemmän herkkien viruskantojen valikoitumiseen. Tällöin asikloviirihoito ei enää tehoa näihin potilaisiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Asikloviiri läpäisee ihon. Ihonsisäiset määrät ovat suurempia kuin pienin estävä pitoisuus kudoksessa vakaassa tilassa. Asikloviiria ei ole löydetty verestä ulkoisen käytön jälkeen. Seuraavassa esitetyt tiedot koskevat siis peroraalisesti tai laskimoon annettuja annoksia.

Päämetaboliitti on 9-karboksi(metoksi)metyyliguaniini. Sen osuus on noin 10–15 % munuaisten kautta erittyvästä lääkeaineesta. Suurin osa plasmassa havaittavasta asikloviiriannoksesta eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta (sekä glomerulussuodatuksessa että myös tubuluserityksen kautta).

Asikloviirin puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (9–33 %). Interaktiot, jotka perustuisivat syrjäyttämiseen sitoutumiskohdassa, ovat näin ollen epätodennäköisiä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lukuisat *in vitro* -kokeet ovat osoittaneet, että kromosomivaurioita saattaa syntyä erittäin suurten pitoisuuksien yhteydessä. Kromosomivaurioita ei ole havaittu *in vivo* -tutkimuksissa. Asikloviiri ei osoittautunut karsinogeeniseksi rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa. Asikloviirin systeeminen anto kansainvälisesti hyväksytyissä, useilla eri lajeilla suoritetuissa standardikokeissa ei aiheuttanut toksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia alkioille. Sikiön epämuodostumia ilmeni rotilla tehdyssä ei-standardikokeessa ainoastaan suurten annosten yhteydessä, jotka olivat myös emolle toksisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogolistearaatti, dimetikoni, setyylialkoholi, nestemäinen parafiini, valkovaseliini, propyleeniglykoli, puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmistetta ei saa sekoittaa muiden aineiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Polyeteenisulkijalla varustettu alumiiniputkilo.
Yksi putkilo sisältää 2 g 3 g, tai 5 g voidetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 - 18
D-61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13774

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.10.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Herpolips 50 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram kräm innehåller 50 mg aciklovir.

Hjälpämnen med känd effekt

Ett gram kräm innehåller 150 mg propylenglykol (E1520) och 15 mg cetylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm

Vit-vitaktig kräm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av blåsor på läpparna orsakade herpes simplex-virus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Herpolips 50 mg/g kräm appliceras på herpesblåsorna 5 gånger dagligen var fjärde timme, dock inte under nattetid.

Kräm appliceras på befintliga eller begynnande lesioner i ett så tidigt skede som möjligt i början av infektionen.

Behandlingen ska fortsättas i fem dagar. Om tillfrisknandet inte är fullständigt efter fem dagar, kan behandlingen fortsättas i ytterligare högst fem dagar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, valaciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För att undvika lokal irritation bör krämen inte användas på slemhinnorna, såsom i munnen, ögonen eller vaginan. Kontakt med ögonen ska särskilt undvikas.

Oral aciklovirbehandling ska övervägas hos patienter vars immunsystemet är allvarligt nedsatt (t.ex. patienter med aids eller benmargstransplantat). Vid alla infektioner som dessa patienter får ska de uppmanas att rådfråga läkare om hur infektionen ska behandlas.

Hjälpämnen

Cetylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända interaktioner av klinisk betydelse.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Aciklovir ska endast användas under graviditet om de eventuella fördelarna överväger eventuella okända risker. Användning av krämen orsakar en mycket liten systemisk exponering för aciklovir.

Graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för olika aciklovirberedningar under graviditet har samlats i ett register. Registret visar ingen ökning av förekomsten av medfödda missbildningar hos personer som exponerats för aciklovir i jämförelse med befolkningen i allmänhet och eventuella missbildningar var inte unika och visade inget mönster som skulle ha antytt en gemensam orsak.

I djurstudier har biverkningar av den aktiva substansen aciklovir förekommit. Systemisk administrering av aciklovir i internationellt erkända standardtester framkallade inte några embryotoxiska eller teratogena effekter hos kanin, råtta eller mus. I ett icke-standardtest på råtta sågs fostermisbildningar, dock först efter så höga subkutana doser att toxiska reaktioner framkallades hos moderdjuret. Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

Amning

Systemiskt administrerat aciklovir utsöndras i bröstmjolk, men risken för biverkningar hos det ammade barnet verkar osannolik vid terapeutiska doser, eftersom den systemiska exponeringen är mycket liten vid lokal administrering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data om effekten av Herpolips 50 mg/g kräm på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Sådana biverkningar är dock osannolika.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Övergående brännande eller svidande känsla vid administreringsstället, lindrig uttorkning eller avflagning av huden, klåda.

Sällsynta: Hudrodnad, kontakteksem efter administrering. Överkänslighetstest har visat att överkänsligheten berodde oftare på ingredienserna i krämbasen än på aciklovir.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Skadliga effekter förväntas inte även om patienten skulle svälja hela innehållet i en tub (10 g kräm, 500 mg aciklovir).

800 mg perorala doser har getts fem gånger dagligen under en vecka i bältrosfall utan biverkningar. I enskilda fall har enskilda intravenösa doser, högst 80 mg/kg, har getts av misstag utan biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibiotika och kemoterapeutika för utvärtes bruk.
ATC-kod: D06BB03

Aciklovir är i sig en farmakodynamiskt inaktiv substans. Efter att ha trängt in i celler som är infekterade av herpes simplex-viruset, omvandlas den till den antiviralt aktiva substansen aciklovir-trifosfat. Denna omvandling av aciklovir katalyseras av viralt HSV-tymidinkinas, ett enzym som är nödvändigt för virusreplikation. På detta sätt syntetiserar HSV sin egen antivirala substans. Aciklovir har en 10–20 gånger högre affinitet till viralt DNA-polymeras än till cellulärt DNA-polymeras och därför är det virala enzymets aktivitet selektivt hämmat. Genom det virala DNA-polymeraset förenas aciklovir med viralt DNA.

Eftersom aciklovir saknar en 3'-hydroxylgrupp kan nukleotider inte längre sammanfogas genom 3'-5'--koppling, sålunda orsakas ett kedjeavbrott. På detta sätt erhålls en effektiv reduktion av virusets reproduktion. Herpes simplex virus typ I och II är mycket känsliga för aciklovir.

Hos allvarligt immunförsvagade patienter kan en långvarig eller upprepad behandling med aciklovir leda till en grupp av virusstammar med reducerad känslighet. Som en följd av detta svarar dessa patienter inte längre på aciklovirbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aciklovir tränger igenom huden. De intrakutana koncentrationerna är högre än den minsta hämmande koncentrationen i vävnaden i steady-state. Aciklovir har inte hittats i blod efter utvärtes bruk. Följande uppgifter gäller alltså perorala eller intravenösa doser.

Huvudmetaboliten är 9-karboxi(metox)metylguanin. Denna metabolit svarar för ca 10–15 % av den mängd som utsöndras i urinen. Största delen av aciklovir som upptäcks i plasma elimineras oförändrat via njurarna (både genom glomerulär filtration och tubulärt sekretion).

Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden i plasma för aciklovir ca 3 timmar. Plasmaproteinbindningen är relativt låg (9–33 %). Interaktioner som en följd av bortträngning av aciklovir förorsakat av ett annat läkemedel är därmed inte att förvänta.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ett flertal tester *in vitro* visar att kromosomförändringar kan uppstå vid mycket höga koncentrationer. Inga kromosomskador har observerats *in vivo*. Aciklovir befanns inte vara karcinogent i långtidsstudier på råttor och möss. Vid sedvanliga internationellt godkända standardtester gav

systemtillförsel av aciklovir inte upphov till embryotoxiska eller teratogena effekter i flertalet djurslag. I ett icke-standardtest på råtta sågs fostermisbildningar, dock först efter så höga doser att toxiska reaktioner framkallades hos moderdjuret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolstearat, dimetikon, cetylalkohol, flytande paraffin, vitt vaselin, propylenglykol, renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub med polyetenförslutning.
En tub innehåller 2 g, 3 g, eller 5 g kräm.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 - 18
D-61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13774

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.1998
Datum för den senaste förnyelsen: 23.10.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.9.2020