

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZOVIDUO 50 mg/g + 10 mg/g emulsiovoide

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 50 mg asikloviiria ja 10 mg hydrokortisonia.  
Apuaineet: 67,5 mg setostearyylialkoholia ja 200 mg propyleeniglykolia / gramma emulsiovoidetta.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide  
Valkoinen tai kellertävä emulsiovoide

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Uusiutuvan huuliherpeksen (yskänrokon) varhaisoireiden ja -merkkien hoitoon vähentämään haavaisen yskänrokon todennäköisyyttä immunokompetenteilla aikuisilla ja (vähintään 12-vuotiailla) nuorilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Antoreitti:*  
Iholle.

*Aikuiset ja (vähintään 12-vuotiaat) nuoret:*  
ZOVIDUO-emulsiovoidetta levitetään 5 kertaa päivässä viiden päivän ajan noin 3–4 tunnin välein hereilläoloaikana. Hoito on aloitettava mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, mieluiten heti ensimmäisten oireiden tai merkkien ilmaantumisen jälkeen. Emulsiovoidetta levitetään jokaisella levityskerralla riittävästi, jotta se peittää rakkulat kokonaan, myös niiden ulkoreunat.

*Lapsipotilaat*  
ZOVIDUO-emulsiovoiteen käyttöä alle 12-vuotiaille lapsille ei suositella, tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

### 4.3 Vasta-aiheet

ZOVIDUO on vasta-aiheinen potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä asikloviirille, valasikloviirille, hydrokortisonille tai apuaineille. ZOVIDUO-hoito on vasta-aiheista muun viruksen kuin *Herpes simplex* -viruksen, sieni-, bakteeri- tai loisinfektion aiheuttamien ihovaurioiden hoitoon.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

ZOVIDUO on tarkoitettu käytettäväksi iholle vain huulten ja kasvojen huuliherpeksen hoitoon. Emulsiovoide ei ole tarkoitettu levitettäväksi limakalvoille (esim. silmiin tai suun, nenän tai sukuelinten sisäpuolelle).

Emulsiovoidetta ei saa käyttää vaikea-asteisesti immuunipuutteisten potilaiden, kuten AIDS-potilaiden tai elinsiirteiden saaneiden potilaiden hoitoon, koska näillä potilasryhmillä suurentunutta

asikloviiri-resistenssin kehittymisen riskiä ei voida sulkea pois.  
Samanaikaisesti muun tekijän aiheuttamaa dermatiittia sairastavien potilaiden hoitoa ei ole tutkittu.

Tämä emulsiovoide sisältää setostearyylialkoholia ja propyleeniglykolia, jotka voivat aiheuttaa ihoärsytystä ja paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja ZOVIDUO-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Noin 1200 systeemisesti asikloviirille altistetulla naisella tehdyissä prospektiivisissä tutkimuksissa ei raportoitu sikiöön kohdistuvien haitallisten hoitotulosten lisääntymistä. Asikloviirin systeeminen anto käyttöön vakiintuneissa kokeissa ei aiheuttanut rotille, kaniineille eikä hiirille sikiötoksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla tehdyissä muissa kuin käyttöön vakiintuneissa kokeissa havaittiin sikiöiden poikkeavuuksia, mutta vain suurten iholle annettujen annosten jälkeen, joista aiheutui emoon kohdistuvaa toksisuutta. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Kortikosteroidien paikallinen anto tiineille eläimille voi aiheuttaa sikiön kehitykseen kohdistuvia poikkeavuuksia, kuten huulihalkioita ja kohdunsisäisen kasvun hidastumista. Ihmisen sikiöön saattaa siksi kohdistua hyvin pieni tällaisten vaikutusten riski.

ZOVIDUO-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

#### ***Imetys***

Systeemisesti annettu asikloviiri ja hydrokortisoni erittyvät maitoon, mutta imetettävän lapsen haittavaikutusriski vaikuttaa epätodennäköiseltä terapeuttisilla annoksilla, koska systeeminen altistus on paikallisen annon yhteydessä hyvin pieni. ZOVIDUO-emulsiovoidetta ei kuitenkaan pitäisi käyttää imetyksen aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

ZOVIDUO-emulsiovoide ei vaikuta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### **Kliiniset tutkimukset**

Suurin osa haittavaikutuksista oli paikallisia ja esiintyivät antokohdan alueella.

##### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

- Ihon kuivuminen tai hilseily

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

- Ohimenevä pistely tai kihelmöinti voiteen levittämisen jälkeen

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ )

- Punoitus
- Pigmentaatiomuutokset
- Voiteen levityskohdan reaktiot, kuten tulehdukseen viittaavat oireet ja merkit
- Kosketusihottumaa on havaittu voiteen levittämisen jälkeen, kun voidetta on ihon turvallisuustutkimusten yhteydessä levitetty peittohoidossa. Herkkyystesteissä ärsyttävä aine oli hydrokortisoni tai emulsiovoidepohjan jokin aineosa.

Näihin vaikuttaviin aineisiin, joko asikloviiriin tai hydrokortisoniin, liittyvät muut haittavaikutukset on

otettava huomioon.

## Lapset

Nuorten (12–17-vuotiaiden) turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisten.

## 4.9 Yliannostus

Haitallisia vaikutuksia ei odoteta esiintyvän, jos koko ZOVIDUO-putken sisältö niellään suun kautta tai levitetään paikallisesti, koska systeeminen altistus on tällöin hyvin pieni.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Viruslääkkeet, ATC-koodi: D06BB53

ZOVIDUO on asikloviiria ja hydrokortisonia sisältävä yhdistelmävalmiste.

Asikloviiri on viruslääke, joka on erittäin tehokas *Herpes simplex* -viruksen tyyppiä 1 ja 2 vastaan *in vitro*. Kun asikloviiri on päässyt herpesviruksen infektoimaan soluun, se fosforyloituu aktiiviseksi yhdisteeksi asikloviiritrifosfaatiksi. Tämän prosessin ensimmäinen vaihe on HSV-koodatun tymidiinikinaasin läsnäolo. Asikloviiritrifosfaatti on herpesspesifisen DNA-polymeraasin estäjä ja substraatti, ja se estää viruksen DNA-synteesin jatkumisen vaikuttamatta solun normaaleihin toimintoihin.

Hydrokortisoni on tärkein lisämunuaisen erittämä glukokortikoidi. Sitä käytetään paikallisesti sen tulehdusta estävän vaikutuksen vuoksi, joka estää monien sairauksien kliiniset oireet, kun tulehdus on sairauden näkyvin piirre.

ZOVIDUO-emulsiovoiteessa yhdistyvät asikloviirin viruksia estävä vaikutus ja hydrokortisonin tulehdusta estävä vaikutus, ja tämä vähentää huuliherpeshaavumien kehittymisen riskiä. Tätä vaikutustapaa ei tunneta tarkasti, mutta virusten tuhoutumisen ja huulen paikallisen tulehdusvasteen lievenemisen oletetaan johtavan oireiden lievenemiseen.

### *Kliiniset lääketutkimukset*

Aikuiset:

Uusiutuvaa huuliherpestä sairastavilla 1443 tutkimushenkilöllä tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat saivat joko ZOVIDUO-emulsiovoidetta, 5-prosenttista asikloviiria ZOVIDUO-vehikkelissä tai vehikkeliä yksinään. Ensisijainen päätetapahtuma oli yskänrokon rakkulavaiheen kehittymisen estyminen. ZOVIDUO-hoitoa saaneista tutkimushenkilöistä 58 %:lle kehittyi rakkuloita verrattuna 65 %:iin 5-prosenttista asikloviiria ZOVIDUO-vehikkelissä saaneista ( $p = 0,014$ ) ja 74 %:iin pelkkää vehikkeliä saaneista potilaista ( $p < 0,0001$ ). Potilailla, joille rakkuloita kehittyi, niiden paraneminen kesti ZOVIDUO-valmistetta saaneilla keskimäärin 5,7 päivää, 5-prosenttista asikloviiria ZOVIDUO-vehikkelissä saaneilla 5,9 päivää ja pelkkää vehikkeliä saaneilla 6,5 päivää.

Lapsipotilaat:

Avoin turvallisuustutkimus toteutettiin 254 nuorella (12–17-vuotiaalla), joilla oli toistuva huuliherpes. Valmistetta annettiin samanlaisena hoito-ohjelmalla kuin aikuisille, ja haittavaikutusten ilmaantumista seurattiin. Valmisteen turvallisuus ja teho olivat samankaltaiset kuin aikuisilla oli havaittu.

### **Immuunipuutteiset potilaat**

Valmisteen turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kliinisessä tutkimuksessa 107 aikuisella tutkimushenkilöllä, joilla oli lievä tai keskivaikea immuunipuutos, ja heille annettiin

joko ZOVIDUO-emulsioidetta tai asikloviiria ZOVIDUO-vehikkelin avulla. Turvallisuutta ja uusiutumistiheyttä seurattiin yhden vuoden mittaisen jakson ajan uusiutuneen *Herpes simplex* -virusinfektion hoidon jälkeen, ja ne olivat kummassakin hoitoryhmässä samankaltaiset.

## 5.2 Farmakokinetiikka

ZOVIDUO-valmisteella ei ole tehty kliinisiä farmakokineettisiä tutkimuksia. Koska valmisteen imeytyminen on vähäistä, systeemisen altistuksen asikloviirille odotetaan olevan vähäinen, kun ZOVIDUO-valmistetta käytetään paikallisesti.

Glukokortikoidit voivat läpäistä orvaskeden marraskeden ja vaikuttaa syvempiin solukerroksiin. Annetusta annoksesta imeytyy tavallisesti vain pieni osa eikä sen siksi odoteta vaikuttavan hormonitasapainoon. Glukokortikoidien systeemisiä vaikutuksia voi esiintyä, jos imeytyminen tehostuu, kun valmistetta levitetään esimerkiksi laajoille tulehtuneille ihoalueille tai ihoalueelle, jossa orvaskeden marraskesi on vaurioitunut. Peittohoito tehostaa imeytymistä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asikloviirin oraalisen tai parenteraalisen annon yleistä toksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Joissakin geenitoksisuuskokeissa saatiin positiivisia tuloksia, mutta laajojen mutageenisuuskokeiden tulokset *in vitro* ja *in vivo* viittaavat siihen, ettei asikloviirista aiheudu ihmisen perimäaineeseen kohdistuvaa riskiä. Rotilla ja koirilla tehdyissä yleisissä toksisuustutkimuksissa on raportoitu haitallisia, yleensä korjautuvia, vaikutuksia spermatogeneesiin, mutta vain asikloviiriannoksilla, jotka olivat huomattavasti hoidossa käytettäviä annoksia suurempia. Suun kautta annetun asikloviirin ei havaittu vaikuttaneen kahden hiirisukupolven hedelmällisyyteen. Hydrokortisonin osalta ei ole potilaan kannalta oleellisia prekliinisiä tietoja turvallisuudesta.

# 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## 6.1 Apuaineet

Setostearyylialkoholi  
Parafiini, nestemäinen  
Poloksameeri 188  
Propyleeniglykoli  
Isopropyylimyristaatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Valkovaseliini  
Sitruunahappomonohydraatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Puhdistettu vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

2 vuotta  
Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

2 g:n alumiinilaminoitu polyeteenimuoviputki.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare A/S,  
Arne Jacobsens Allé 15,  
DK-2300 Copenhagen S,  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

26896

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.1.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.10.2011