

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zovirax® Duo 50 mg/g / 10 mg/g Creme

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Gramm Creme enthält 50 mg Aciclovir und 10 mg Hydrocortison.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

67,5 mg Cetylstearylalkohol und 200 mg Propylenglycol/Gramm Creme.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weißer Creme

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung früher Anzeichen und Symptome von rezidivierendem Herpes labialis (Lippenherpes) zur Senkung der Progression von Lippenherpesepisoden zu ulzerativen Läsionen bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen (12 Jahre und älter).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

**Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter):**

Zovirax Duo sollte 5 Tage lang 5-mal täglich angewendet werden (d.h. ungefähr alle 3–4 Stunden ohne Anwendung in der Nacht). Die Behandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden, vorzugsweise unmittelbar nach den ersten Anzeichen oder Symptomen. Es muss jedes Mal eine ausreichend große Menge an Creme aufgetragen werden, um den gesamten betroffenen Bereich einschließlich der äußeren Grenze der Läsionen, falls vorhanden, zu bedecken.

Behandlungsdauer 5 Tage. Falls nach 10 Tagen immer noch Läsionen vorhanden sind, sollten die Anwender darauf hingewiesen werden, einen Arzt um Rat zu fragen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zovirax Duo bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

#### Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Die Anwender sollten ihre Hände vor und nach dem Auftragen der Creme waschen und unnötiges Reiben der Läsionen oder Berühren der Läsionen mit einem Handtuch vermeiden, um eine Verschlimmerung oder Übertragung der Infektion zu vermeiden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Valaciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung bei Hautläsionen, die von einem anderen Virus als Herpes simplex verursacht wurden, oder bei fungalen, bakteriellen oder parasitären Hautinfektionen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut: zum Auftragen auf Läsionen an/auf den Lippen und im Gesicht. Die Anwendung auf Schleimhäuten wird nicht empfohlen (z.B. im Auge oder im Mund, in der Nase oder an den Genitalien).

Zovirax Duo darf nicht zur Behandlung von Genitalherpes angewendet werden.

Es sollte insbesondere darauf geachtet werden, den Kontakt mit den Augen zu vermeiden.

Bei Patienten mit schwerem, wiederkehrendem Herpes labialis sollten andere zugrundeliegende Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Nicht gemeinsam mit Okklusionsverbänden wie z.B. Pflastern oder speziellen Herpesbläschen-Patches bzw. -Pflastern anwenden.

Zovirax Duo wird für die Anwendung bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen, da die Möglichkeit der Entwicklung von pseudo-opportunistischen Infektionen oder Aciclovir-resistenten Stämmen besteht, die eine systemische antivirale Therapie erforderlich machen.

Personen, die an Herpesbläschen leiden, sollten darauf hingewiesen werden, eine Übertragung des Virus zu vermeiden, insbesondere, wenn aktive Läsionen vorhanden sind (z.B. durch Händewaschen vor und nach der Anwendung).

Eine Langzeitanwendung sollte vermieden werden. Nicht länger als 5 Tage anwenden.

Die Behandlung von Patienten mit begleitender Dermatitis anderer Ursache wurde nicht untersucht.

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Zovirax Duo durchgeführt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Die Anwendung von Zovirax Duo sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die Möglichkeit unbekannter Risiken überwiegt. Allerdings ist die systemische Exposition gegenüber Aciclovir und Hydrocortison nach topischer Anwendung der Creme sehr gering.

In einem Schwangerschaftsregister zu Aciclovir nach der Markteinführung wurden Schwangerschaftsausgänge von Frauen erfasst, die Aciclovir jeglicher Formulierung eingenommen/angewendet haben. Die Erkenntnisse aus dem Register zeigen im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung keinen Anstieg an Geburtsdefekten bei mit Aciclovir behandelten Frauen.

Extensive klinische Daten, die zu Hydrocortison vorliegen, weisen nicht auf ein erhöhtes teratogenes Risiko bei der klinischen Anwendung topischer Corticosteroide hin. Gegenteilige Beobachtungen im Hinblick auf die Entwicklungstoxizität wurden in Tierstudien bei niedriger Exposition gemacht.

#### Stillzeit

Nach systemischer Verabreichung gehen Aciclovir und Hydrocortison in die Muttermilch über, wobei jedoch die Dosis, die vom Säugling nach Anwendung von Zovirax Duo durch die Mutter aufgenommen wird, nicht signifikant sein wird. Dennoch darf Zovirax Duo nicht während der Stillzeit verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen zur Bewertung der Wirkung von topisch angewendetem Zovirax Duo auf die Fertilität vor.

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

Zovirax Duo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 2

Basierend auf Erfahrungen nach Markteinführung mit Aciclovir als Einzelwirkstoff wurden sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem als sehr seltene Nebenwirkung eingestuft.

#### Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen (12–17 Jahre) war vergleichbar mit dem von Erwachsenen.

### 4.9 Überdosierung

Aufgrund der geringen systemischen Exposition wären keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten, wenn der gesamte Inhalt einer 2 g Tube Zovirax Duo Creme oral eingenommen oder topisch angewendet werden würde. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel, ATC-Code: D06BB53

Zovirax Duo ist eine Kombination von Aciclovir 5 % w/w und Hydrocortison 1 % w/w.

#### Wirkmechanismus

Aciclovir ist eine antivirale Substanz, die *in vitro* hoch wirksam gegen Herpes Simplex-

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Austrocknung oder Abschuppung der Haut	Häufig
	Vorübergehendes Brennen, Kribbeln oder Stechen (nach Anwendung des Produktes) Juckreiz	Gelegentlich
	Erythem Pigmentveränderungen Kontaktdermatitis nach der Anwendung wurde beobachtet, wenn die Anwendung im Zuge dermalen Sicherheitsstudien unter Okklusion erfolgte. Sofern Sensitivitätsstudien durchgeführt wurden, war die reaktive Substanz Hydrocortison oder ein Bestandteil der Cremegrundlage. Reaktionen am Verabreichungsort einschließlich Anzeichen und Symptome einer Entzündung.	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp einschließlich Angioödem	Sehr selten

Viren (HSV) vom Typ 1 und 2 ist. Aciclovir wird nach dem Eintritt in Herpes infizierte Zellen zum aktiven Wirkstoff Aciclovir-Triphosphat phosphoryliert. Der erste Schritt in diesem Prozess hängt vom Vorhandensein des HSV-kodierten Enzyms Thymidinkinase ab. Aciclovir-Triphosphat wirkt als Inhibitor von und Substrat für die Herpes-spezifische DNA-Polymerase und verhindert dadurch eine weitere virale DNA-Synthese, ohne normale zelluläre Prozesse zu beeinträchtigen.

Hydrocortison ist ein schwach wirksames Corticosteroid, das eine Reihe von immunmodulatorischen Wirkungen zeigt. Wenn es topisch angewendet wird, besteht seine Hauptwirkung in der Kontrolle verschiedener entzündlicher Hauterkrankungen.

Zovirax Duo, das die antivirale Aktivität von Aciclovir und die entzündungshemmende Wirkung von Hydrocortison kombiniert, reduziert die Progression von Herpesbläschen zu ulzerativen Läsionen. Der genaue Mechanismus hierfür ist nicht vollständig geklärt; es wird jedoch angenommen, dass er durch die Clearance des Virus und die Abschwächung der lokalen Entzündungsantwort in der Lippe herbeigeführt wird, was zu einer Reduktion der Anzeichen und Symptome führt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erwachsene

In einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie wurden 1.443 Personen mit rezidivierendem Herpes labialis entweder mit Zovirax Duo, Aciclovir 5 % in der Zovirax Duo-Cremegrundlage oder der Cremegrundlage allein behandelt. Der primäre Endpunkt war die Prävention der Progression von Lippenherpesepisoden zu ulzerativen Läsionen. Unter den mit Zovirax Duo behandelten Personen entwickelten 58 % ulzerative Läsionen im Vergleich zu 65 % der Personen, die mit 5 % Aciclovir in der Zovirax Duo-Cremegrundlage behandelt wurden ( $p = 0,014$ ), und 74 % der Personen, die mit der Cremegrundlage allein behandelt wurden ( $p < 0,0001$ ). Bei den Personen, die ulzerative Läsionen entwickelten,

betrug die mittlere Dauer der Episoden 5,7, 5,9 bzw. 6,5 Tage für Zovirax Duo, für Aciclovir 5 % in der Zovirax Duo-Cremegrundlage oder für die Cremegrundlage allein ( $p = 0,008$  für den Vergleich zwischen Zovirax Duo und der Zovirax Duo-Cremegrundlage allein).

##### Kinder und Jugendliche

Eine unverblindete Sicherheitsstudie an Jugendlichen mit rezidivierendem Herpes labialis wurde bei 254 Personen im Alter von 12 bis 17 Jahren durchgeführt. In der Therapie wurde das gleiche Dosierungsschema wie bei Erwachsenen angewendet und die Personen wurden bezüglich Nebenwirkungen beobachtet. Das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil war ähnlich dem, das bei Erwachsenen beobachtet wurde.

##### Immunsupprimierte Patienten

Die Sicherheit wurde in einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie an 107 Erwachsenen mit leichter bis mäßig ausgeprägter Immunsuppression untersucht, die entweder mit Zovirax Duo oder Aciclovir 5 % in der Zovirax Duo-Cremegrundlage behandelt wurden. Die Sicherheit und die Rückfallhäufigkeit innerhalb eines Jahres nach Behandlung eines HSV-Rezidives waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine klinischen pharmakokinetischen Studien mit Zovirax Duo durchgeführt.

##### Resorption

Aufgrund der begrenzten Resorption geht man davon aus, dass die systemische Exposition von Aciclovir nach der topischen Verabreichung einer Aciclovir-Hydrocortison-Creme gering ist.

Glucocorticoide haben die Fähigkeit, das Stratum corneum der Epidermis zu durchdringen und die tieferen Zellschichten zu beeinflussen. Üblicherweise wird nur ein kleiner Anteil der Dosis resorbiert und daher ist nicht zu erwarten, dass das hormonelle Gleichgewicht beeinflusst wird. Zu einer systemischen Wirkung von Glucocorticoi-

den kann es im Fall von gesteigerter Resorption kommen (z.B. beim Auftragen auf großen entzündeten Hautflächen oder auf Haut, bei der das Stratum corneum der Epidermis beschädigt ist). Okklusivverbände erhöhen die Resorption.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin  
Weißes Vaseline  
Isopropylmyristat (Ph. Eur.)  
Natriumdodecylsulfat  
Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.)  
Poloxamer 188  
Propylenglycol  
Citronensäure-Monohydrat  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 g Aluminium-laminierte Polyethylen-Plastiktube oder 2 g Aluminiumtube.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG  
Bußmatten 1  
D-77815 Bühl

Mitvertrieb:  
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
D-80700 München  
Service-Tel.: +49 (0)89 36044 8701  
<http://www.glaxosmithkline.de>

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

75734.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

6. Mai 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V05

Zentrale Anforderung an:  
Rote Liste Service GmbH  

FachInfo-Service

  
Postfach 11 01 71  
10831 Berlin