

1.DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zovirax Duo 50 mg/g et 10 mg/g crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gramme de crème contient 50 mg d'aciclovir et 10 mg d'hydrocortisone.

Excipients à effet notoire: 67,5 mg d'alcool cétostéarylique, 8 mg de laurylsulfate de sodium et 200 mg de propylène glycol par gramme de crème.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème

Crème blanche à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des signes précoces et des symptômes de l'herpès labial récurrent (boutons de fièvre) pour réduire l'évolution du bouton de fièvre en lésions ulcératives chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (âgés de 12 ans et plus).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (12 ans et plus):

Zovirax Duo doit être appliqué 5 fois par jour pendant 5 jours (soit toutes les 3-4 heures environ sans application nocturne). Le traitement doit être initié aussi précocement que possible, de préférence immédiatement après l'apparition des premiers signes ou symptômes. Une quantité suffisante de crème devrait être appliquée à chaque fois pour couvrir toutes les lésions affectées, y compris les bords extérieurs des lésions si besoin.

Le traitement est de 5 jours. Si les lésions sont toujours présentes 5 jours après la fin du traitement, il devrait être conseillé aux patients de consulter un médecin.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zovirax Duo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été encore établies.

Mode d'administration

Voie cutanée uniquement.

Les patients doivent laver leurs mains avant et après l'application de la crème, et éviter un frottement excessif des lésions ou de les toucher avec une serviette, afin d'éviter d'aggraver ou de transmettre l'infection.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, au valaciclovir, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation en cas de lésions cutanées dues à des virus autres que herpes simplex, ou à des infections cutanées d'origine fongique, bactérienne ou parasitaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réservé à l'usage cutané : destiné à être appliqué sur les lésions des lèvres ou sur la peau près des lèvres. L'application sur les muqueuses (par exemple dans l'œil, ou à l'intérieur de la bouche, ou du nez ou sur les organes génitaux) n'est pas recommandée.

Zovirax Duo ne doit pas être utilisé pour traiter l'herpès génital.

Une attention particulière doit être prise pour éviter le contact avec les yeux.

L'utilisation pour le traitement de l'herpès labial récurrent sévère et autres maladies sous-jacentes doit être exclue.

Ne pas utiliser avec des pansements occlusifs, comme des sparadraps ou des patches / sparadraps spécialisés pour les boutons de fièvre.

Zovirax Duo n'est pas recommandé pour une utilisation chez les patients immunodéprimés à cause de la possibilité d'infections pseudo-opportunistes, ou de résistance aux souches qui nécessiteraient un traitement antiviral systémique.

Les patients immunodéprimés doivent consulter un médecin lorsqu'il s'agit de prendre un traitement contre des infections.

Les patients souffrant de boutons de fièvre doivent éviter la transmission du virus, particulièrement lorsque les lésions actives sont présentes (par exemple, se laver les mains avant et après application).

Une utilisation continue sur le long terme doit être évitée. Ne pas utiliser plus de 5 jours.

Le traitement de patients atteints de dermatites concomitantes d'une autre origine n'a pas été étudié.

Contient de l'alcool cétostéarylique, qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact). Ce médicament contient 200 mg/g de propylène glycol.

Ce médicament contient 8 mg/g de laurylsulfate de sodium. Le Laurylsulfate de sodium peut entraîner des réactions cutanées locales (comme une sensation de picotement ou de brûlure) ou augmenter les réactions cutanées causées par d'autres produits en cas d'application sur la même zone.

Un trouble visuel peut être signalé lors de l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et topiques. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres troubles visuels, il convient d'envisager de l'adresser à un ophtalmologiste afin d'évaluer les causes possibles, qui peuvent être une cataracte, un glaucome ou des maladies rares telles qu'une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), dont des cas ont été signalés après l'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou topiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Zovirax Duo.

4.6 Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

L'utilisation de Zovirax Duo peut être envisagée seulement si les bénéfices potentiels sont supérieurs à la possibilité de risques inconnus.

Cependant, l'exposition systémique à l'aciclovir et à l'hydrocortisone lors d'application topique de la crème est très faible.

Un registre de grossesse post mise sur le marché documente les cas de grossesse chez les femmes exposées à tout produit contenant de l'aciclovir. Les résultats de ce registre n'ont pas montré d'augmentation du nombre de malformations à la naissance parmi les patients exposés à l'aciclovir comparés à ceux de la population générale.

Des données cliniques étendues disponibles avec l'hydrocortisone n'indiquent pas une augmentation du risque de tératogénicité avec l'utilisation clinique de corticoïdes à usage topique. Des conclusions défavorables concernant la toxicité sur le développement ont été observées au cours d'études effectuées chez l'animal à de faibles expositions

Allaitement

L'aciclovir et l'hydrocortisone sont excrétés dans le lait après administration systémique. Cependant, la dose reçue par un nourrisson allaité par une femme traitée par Zovirax Duo serait négligeable. Zovirax Duo ne devrait cependant pas être utilisé pendant l'allaitement sauf en cas de réelle nécessité.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme pour évaluer l'effet de Zovirax Duo sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zovirax Duo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et fréquences. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), très rare ($< 1/10,000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Réactions / Effets indésirables	Fréquence
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Sécheresse ou desquamation de la peau	Fréquent
	Sensations passagères de brûlure picotement, piquûre (après application du produit) Démangeaisons	Peu fréquent
	Erythème Modification de la pigmentation Eczéma de contact survenant après l'application a été observé en cas d'application sous occlusion lors d'études de tolérance cutanée. Lorsque des tests de sensibilité ont été menés, la substance réactive était l'hydrocortisone ou un composant de la crème. Réaction au site d'application, incluant des signes et symptômes d'inflammation	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité immédiate incluant œdème de Quincke	Très rare
Affections oculaire	Vision, trouble	Fréquence indéterminée

D'après l'expérience suite à la commercialisation avec la substance active aciclovir seule, des réactions d'hypersensibilité immédiate incluant œdème de Quincke ont été identifiées comme une réaction indésirable très rare.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité chez l'adolescent (12-17 ans) était similaire à celui de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Pour la Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.afmps.be Courriel: adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Pour le Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-pharmacie-medicaments/index.html
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.9 Surdosage

Aucun effet délétère n'est attendu si le contenu entier d'un tube de 2g de Zovirax Duo crème était ingéré oralement ou appliqué par voie topique, en raison d'une exposition systémique minimale. Dans le cas d'un surdosage suspecté, le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiviraux, code ATC: D06BB53

Zovirax Duo est une association d'aciclovir 5% m/m et d'hydrocortisone 1% m/m.

Mécanisme d'action

L'aciclovir est un antiviral très actif *in vitro* contre le virus *herpes simplex* (HSV) types 1 et 2. Après son entrée dans les cellules infectées par l'herpès, l'aciclovir est phosphorylé en aciclovir triphosphate qui est le composé actif. La première étape de ce processus est dépendante de la présence de l'enzyme thymidine kinase codée par le HSV. L'aciclovir triphosphate agit comme un inhibiteur et substrat de l'ADN polymérase du virus de l'herpès, empêchant la synthèse ultérieure de l'ADN viral sans affecter les processus cellulaires normaux.

L'hydrocortisone est un corticostéroïde moyen qui exerce une variété d'effets immuno-modulateur. Lorsqu'appliqué par voie topique, son rôle primaire est de contrôler les diverses affections cutanées inflammatoires. Zovirax Duo, qui associe l'activité antivirale de l'aciclovir et l'activité anti-inflammatoire de l'hydrocortisone, réduit l'évolution des épisodes de boutons de fièvre en lésions ulcératives. Le mécanisme exact n'est pas complètement défini mais il est considéré comme s'exerçant au travers de l'élimination du virus et en diminuant la réponse inflammatoire locale dans la lèvre, entraînant ainsi une atténuation des signes et des symptômes.

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes

Lors d'une étude clinique randomisée en double-aveugle, 1443 sujets avec un herpès labial récurrent ont été traités soit avec Zovirax Duo, soit avec la crème véhicule contenant de l'aciclovir 5 %, soit avec la crème véhicule seule. Le critère d'évaluation primaire était la prévention de l'évolution des épisodes de boutons de fièvre en lésions ulcératives. Parmi les sujets traités avec Zovirax Duo, 58 % ont eu des lésions ulcératives contre 65 % pour les sujets traités avec aciclovir 5 % dans la crème véhicule de Zovirax Duo ($p=0.014$) et 74 % pour les sujets traités avec la crème véhicule ($p<0.0001$). Parmi les sujets qui ont développé des lésions ulcératives, la durée moyenne d'un épisode a été respectivement de 5,7 jours, 5,9 jours et 6,5 jours pour la crème Zovirax Duo, l'aciclovir 5 % dans la crème véhicule ou la crème véhicule seule ($p=0.008$ pour la comparaison entre Xerclear et la crème véhicule seule).

Population pédiatrique

Une étude ouverte de tolérance chez l'adolescent avec un herpès labial récurrent a été menée avec 254 sujets âgés de 12 à 17 ans. Le traitement a été appliqué à la même posologie que chez l'adulte et on a surveillé l'apparition d'effets indésirables chez les sujets. Le profil de tolérance et d'efficacité était similaire à celui observé chez l'adulte.

Patients immunodéprimés

La tolérance a été étudiée au cours d'une étude clinique randomisée en double-aveugle chez 107 sujets adultes présentant une immunosuppression faible à modérée, traités soit avec Zovirax Duo crème, soit avec de l'aciclovir 5% dans la crème véhicule. La tolérance et la fréquence des récurrences pendant une période de suivi d'un an après traitement d'un épisode récurrent de virus *herpès simplex* ont été similaires pour les deux groupes de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec Zovirax Duo.

Absorption

En raison d'une absorption limitée, l'exposition systémique à l'aciclovir devrait être faible suite à l'administration topique d'une crème contenant de l'aciclovir et de l'hydrocortisone.

Les glucocorticostéroïdes ont la capacité de pénétrer la couche cornée de l'épiderme et affectent les couches cellulaires plus profondes. En général, seule une faible proportion de la dose est absorbée, et ne devrait donc pas affecter l'équilibre hormonal. L'effet systémique des glucocorticostéroïdes peut survenir dans le cas d'une absorption accrue, par exemple en cas d'application sur de larges zones enflammées de la peau, ou sur de la peau dont la couche cornée de l'épiderme est endommagée. Les pansements occlusifs augmentent l'absorption.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool cétostéarylique,
Paraffine liquide,
Poloxamer 188,
Propylène glycol,
Myristate d'isopropyle,
Laurylsulfate de sodium,
Vaseline blanche,
Acide citrique monohydraté,
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après première ouverture : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 g en tube PEHD recouvert d'aluminium muni d'un bouchon à vis PEHD ou 2g en tube aluminium revêtu d'une laque epoxy phénolique muni d'un bouchon à vis PEHD.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Haleon Belgium
Da Vincilaan 5
B-1930 Zaventem

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE379136

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14-10-2009

Date de dernier renouvellement : 27-2-2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2023