

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zoviduo 50 mg/g e 10 mg/g crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 grammo di crema contiene aciclovir 50 mg e idrocortisone 10 mg.

Eccipienti con effetti noti: 67,5 mg di alcool cetostearilico, 8 mg di sodio laurilsolfato e 200 mg di glicole propilenico / grammo di crema.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

Crema da bianca a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei segni e dei sintomi precoci di herpes labiale ricorrente per ridurre la progressione degli episodi di herpes labiale a lesioni ulcerative negli adulti e adolescenti immunocompetenti (di età pari o superiore a 12 anni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia.

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni).

Zoviduo deve essere applicato cinque volte al giorno per 5 giorni (ossia ogni 3-4 ore circa, omettendo l'applicazione notturna). Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile, preferibilmente subito dopo i primi segni o sintomi. Una quantità sufficiente di crema deve essere applicata ogni volta sull'area interessata, ricoprendo anche i margini esterni delle lesioni, se presenti.

Il trattamento deve continuare per 5 giorni. Se le lesioni sono ancora presenti 5 giorni dopo la conclusione del trattamento, occorre raccomandare ai pazienti di consultare un medico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zoviduo nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Solo per uso cutaneo.

I pazienti devono lavarsi le mani prima e dopo l'applicazione della crema ed evitare di sfregare le lesioni o di toccarle con un asciugamano, al fine di evitare il peggioramento o la trasmissione dell'infezione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, al valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Utilizzo per lesioni cutanee causate da virus diversi dall'Herpes simplex o per infezioni cutanee fungine, batteriche o parassitarie.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Solo per uso cutaneo: applicare sulle lesioni presenti su labbra e pelle vicino alle labbra. Non è raccomandata l'applicazione sulle membrane mucose (ad es. negli occhi o nella bocca, nel naso o nei genitali).

Zoviduo non deve essere usato per trattare l'herpes genitale.

Prestare particolare attenzione per evitare il contatto con gli occhi.

Nei pazienti con herpes labiale grave ricorrente occorre escludere la presenza di malattie sottostanti.

Non utilizzare con bendaggi occlusivi, come cerotti o appositi cerotti per l'herpes labiale.

L'uso di Zoviduo non è raccomandato in pazienti immunocompromessi a causa della possibilità che si sviluppino infezioni pseudo-opportunistiche o ceppi farmaco-resistenti che richiedono una terapia antivirale sistemica.

Ai pazienti immunocompromessi si deve raccomandare di consultare un medico per il trattamento di qualsiasi infezione.

E' necessario raccomandare a chi soffre di herpes labiale di prestare attenzione per evitare la trasmissione del virus, in particolare quando sono presenti lesioni attive (ad es. lavarsi le mani prima e dopo l'applicazione).

Evitare l'uso continuo e prolungato. Il trattamento non deve essere protratto per oltre 5 giorni.

Il trattamento non è stato studiato nei pazienti con dermatite concomitante di diversa origine.

Contiene alcool cetostearilico che può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatite da contatto) e glicole propilenico che può causare irritazione cutanea.

Contiene sodio laurilsolfato che può causare irritazione della pelle (sensazione di pizzicore o bruciore) o intensificare le reazioni sulla pelle causate da altri medicinali quando applicati sulla stessa area.

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con Zoviduo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Zoviduo deve essere preso in considerazione soltanto quando i potenziali benefici superino la possibilità di rischi non noti. Tuttavia, l'esposizione sistemica ad aciclovir e idrocortisone a seguito dell'applicazione topica della crema è molto bassa.

Un registro relativo all'impiego post-marketing di aciclovir in gravidanza ha documentato gli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir. I risultati del registro non hanno mostrato un aumento nel numero di difetti congeniti tra i soggetti esposti ad aciclovir rispetto alla popolazione generale.

I numerosi dati clinici disponibili sull'uso di idrocortisone non indicano un incremento del rischio di teratogenicità associata all'uso clinico dei corticosteroidi topici. Sono stati osservati effetti avversi in termini di tossicità dello sviluppo in studi su animali esposti a basse concentrazioni del farmaco.

Allattamento

Aciclovir e idrocortisone passano nel latte materno dopo la somministrazione sistemica. Tuttavia, la dose ricevuta da un lattante in seguito all'impiego nella madre di Zoviduo sarebbe insignificante. Zoviduo non deve essere tuttavia utilizzato durante l'allattamento a meno che non sia chiaramente necessario.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo per valutare l'effetto dell'uso topico di Zoviduo sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zoviduo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati di seguito suddivisi secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le categorie di frequenza sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione/evento avverso	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Secchezza o desquamazione cutanea	Comune
	Bruciore, formicolio o dolore pungente transitori (in seguito all'applicazione del prodotto) Prurito	Non comune
	Eritema. Variazioni della pigmentazione. In studi sulla sicurezza dermatologica sono stati osservati casi di dermatite da contatto quando la crema è stata applicata sotto bendaggi occlusivi. Dai test di sensibilità condotti, è emerso che la sostanza reattiva era l'idrocortisone o un componente della crema. Reazioni nella sede di applicazione, tra cui segni e sintomi di infiammazione.	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità immediate, incluso angioedema	Molto raro
Disturbi dell'occhio	Visione offuscata	Non nota

Sulla base dell'esperienza post-marketing relativa al principio attivo aciclovir da solo, le reazioni di ipersensibilità immediate, tra cui angioedema, si sono rivelate molto raro.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza negli adolescenti (12-17 anni di età) è risultato simile a quello negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Considerata l'esposizione sistemica minima, non si prevedono effetti avversi qualora l'intero contenuto di un tubo da 2 g di Zoviduo crema venisse ingerito o applicato per via topica. In caso di sovradosaggio sospetto, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali, codice ATC: D06BB53.

Zoviduo è una combinazione di aciclovir 5% peso/peso e idrocortisone 1% peso/peso.

Meccanismo d'azione

L'aciclovir è un agente antivirale che è altamente attivo *in vitro* contro il virus *Herpes simplex* (HSV) di tipo 1 e 2. Una volta entrato nella cellula infettata dai virus dell'Herpes, l'aciclovir viene fosforilato nel composto attivo aciclovir trifosfato. Il primo stadio in questo processo dipende dalla presenza dell'enzima timidina chinasi codificata dal virus HSV. L'aciclovir trifosfato agisce sia come substrato sia come inibitore della DNA polimerasi virus-specifica bloccando il proseguimento della sintesi del DNA virale, senza interferire con i normali processi cellulari.

L'idrocortisone è un corticosteroide a bassa potenza che ha diversi effetti immunomodulatori. Quando viene applicato per via topica, il suo ruolo principale consiste nel controllo di diverse malattie cutanee infiammatorie.

Zoviduo, che associa l'attività antivirale dell'aciclovir e l'azione antinfiammatoria dell'idrocortisone, riduce la progressione degli episodi di herpes labiale alla fase delle lesioni ulcerative. L'esatto meccanismo non è stato ancora ben definito, ma si ritiene che sia mediato dall'eliminazione del virus e dall'attenuazione della risposta infiammatoria locale sul labbro, che determina la riduzione dei segni e dei sintomi.

Efficacia e sicurezza clinica

Adulti:

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 1443 soggetti con herpes labiale ricorrente sono stati trattati con Zoviduo, aciclovir 5% crema o con la sola crema priva di principi attivi. L'endpoint primario era costituito dalla prevenzione della progressione degli episodi di herpes labiale alla fase delle lesioni ulcerative. Nei soggetti trattati con Zoviduo, il 58% ha manifestato lesioni ulcerative rispetto al 65% dei soggetti trattati con aciclovir 5% in crema contenenti gli stessi veicoli presenti in Zoviduo ($p=0,014$) e al 74% dei soggetti trattati con la crema contenenti i soli veicoli presenti in Zoviduo ($p<0,0001$). Nei soggetti che hanno manifestato lesioni ulcerative, la durata media degli episodi è stata, rispettivamente, di 5,7; 5,9 e 6,5 giorni per Zoviduo, aciclovir 5% crema contenenti gli stessi veicoli presenti in Zoviduo e per la sola crema contenenti i soli veicoli presenti in Zoviduo ($p=0,008$ per il confronto tra Zoviduo e la sola crema).

Popolazione pediatrica

Uno studio in aperto di sicurezza su adolescenti con herpes labiale ricorrente ha coinvolto 254 soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni. La terapia è stata applicata seguendo lo stesso regime posologico degli adulti e i soggetti sono stati seguiti per rilevare eventuali eventi avversi. Il profilo di sicurezza ed efficacia è stato simile a quello osservato negli adulti.

Pazienti immunocompromessi

La sicurezza è stata studiata in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 107 adulti con immunosoppressione da lieve a moderata trattati con Zoviduo crema o aciclovir 5% crema contenenti gli stessi veicoli presenti in Zoviduo. La sicurezza e la frequenza delle recidive in un periodo di follow-up di 1 anno dopo il trattamento di una ricomparsa del virus *Herpes simplex* sono state simili nei due gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica su Zoviduo.

Assorbimento

A causa dell'assorbimento limitato, si prevede che l'esposizione sistemica ad aciclovir sia bassa in seguito alla somministrazione topica di aciclovir e idrocortisone in crema.

I glucocorticoidi sono in grado di penetrare lo strato corneo dell'epidermide e di agire sugli strati cellulari più profondi. Solitamente viene assorbita soltanto una piccola percentuale della dose e non si prevede quindi che il farmaco influisca sull'equilibrio ormonale. L'effetto sistemico dei glucocorticoidi può manifestarsi con l'aumento dell'assorbimento (ad es. quando vengono applicati su ampie aree cutanee infiammate o sulla cute in cui lo strato corneo dell'epidermide è danneggiato). I bendaggi occlusivi aumentano l'assorbimento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione, genotossicità, e carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool cetostearilico,
Paraffina liquida,
Polossamero 188,
Glicole propilenico,
Isopropilmiristato,
Sodio laurilsolfato,
Paraffina morbida bianca,
Acido citrico monoidrato,
Sodio idrossido (per la regolazione del pH),
Acido cloridrico (per la regolazione del pH),
Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dalla prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo da 2 g in polietilene ad alta densità (HDPE) e laminato di alluminio con tappo in HDPE o un tubo da 2 g in alluminio con laccatura interna in resina epossifenolica e un tappo a vite in HDPE.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare S.p.A.
Via Zambelletti s.n.c. – 20021 Baranzate (MI)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045114016 - "50mg/g aciclovir e 10 mg/g idrocortisone crema" 1 Tubo in Al/Hdpe da 2 g
045114028 - "50mg/g aciclovir e 10 mg/g idrocortisone crema" 1 Tubo in Al/Lacca epossifenolica da 2 g

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14-10-2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO