

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrXERESE^{MD}

Crème topique d'acyclovir à 5 % (p/p) et
d'hydrocortisone à 1 % (p/p)

Antiviral et corticostéroïde

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. West
Laval, Québec
H7L 4A8

Date de révision:
30 décembre 2020

Numéro de contrôle de la soumission : 242213

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	9
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES.....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	16
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

PrXERESE^{MD}
Crème topique d'acyclovir à 5 % (p/p) et
d'hydrocortisone à 1 % (p/p)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Topique	Acyclovir à 5 % (p/p) et hydrocortisone à 1 % (p/p) dans une base de crème aqueuse.	Alcool cétostéarylique, acide citrique, eau, gelée de pétrole blanche, huile minérale, hydroxyde de sodium, laurylsulfate de sodium, poloxamère 188, propylèneglycol et tétradécanoate d'isopropyle

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) est indiquée dans le traitement des premiers signes et symptômes d'herpès de la lèvre (feux sauvages) récurrent afin de ralentir l'évolution des feux sauvages vers des lésions ulcéreuses chez les adultes et les adolescents (12 ans ou plus) immunocompétents.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur XERESE n'ont pas réuni suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer de façon irréfutable l'innocuité et l'efficacité de XERESE chez ce groupe de patients.

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de XERESE chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

La crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité connus ou soupçonnés à l'acyclovir, au valacyclovir, à l'hydrocortisone ou à tout autre ingrédient de la crème (**voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

L'utilisation de XERESE est également contre-indiquée en présence d'infections non traitées d'origine bactérienne, virale, tuberculeuse ou fongique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) est destinée seulement au traitement cutané des lésions dues à l'herpès (feux sauvages) situées sur les lèvres et autour de la bouche.

XERESE ne doit pas être utilisé près des yeux, dans les yeux, la bouche ou le nez, sur les parties génitales ou autour de la région rectale. Son application sur les muqueuses n'est pas recommandée.

D'autres lésions orofaciales, dont celles attribuables à des infections bactériennes et fongiques, peuvent être difficiles à distinguer d'un feu sauvage. Si le patient ne note pas une amélioration clinique en l'espace de 2 semaines, il devrait alors consulter un médecin.

Une résistance virale à l'acyclovir d'importance clinique peut se manifester lors de l'utilisation de XERESE.

Le traitement prolongé doit être évité chez les enfants en raison d'une possibilité de la suppression corticosurrénale et le retard de la croissance.

Une crise de phéochromocytome peut être fatale après l'administration de corticostéroïdes a été rapportée. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés qu'aux patients suspectés ou identifiés comme phéochromocytome après une évaluation appropriée du rapport de bénéfice / risque.

Des troubles visuels peuvent être rapportés associés avec l'utilisation systémique et topique de corticostéroïdes. Si le patient présente des symptômes tels que la vision floue ou d'autres troubles visuels, il doit être référé à un ophtalmologiste pour une évaluation afin déterminer s'il y a présence de cataracte, de glaucome ou des maladies rares telles que la chorioretinopathie séreuse centrale (CSCR).

XERESE est destiné à un usage externe seulement. Ne pas appliquer sur les surfaces muqueuses. Éviter le contact visuel.

Utilisation prolongée d'une occlusion ininterrompue (y compris les serviettes) ou utilisation avec une occlusion étendue les pansements peuvent supprimer la fonction corticosurrénale.

Une application continue sans interruption entraînera une atrophie locale de la peau, des stries, et dilatation vasculaire superficielle, en particulier sur le visage.

Appareil cardiovasculaire

Il faut prendre les précautions appropriées concernant l'utilisation des corticostéroïdes topiques chez les patients atteints de dermatite de stase ou d'autres maladies cutanées s'accompagnant d'une altération de la circulation sanguine.

Système endocrinien et métabolisme

L'hypercortisolisme (syndrome de Cushing) et une suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), menant à une insuffisance glucocorticostéroïdienne, peuvent se manifester chez certaines personnes à la suite de l'absorption générale accrue d'un corticostéroïde topique comme XERESE. Si l'un de ces effets se manifeste, il faut arrêter graduellement le traitement. Le rétablissement de l'axe HHS suit généralement de près l'interruption du médicament. Dans de rares cas, des signes et des symptômes d'insuffisance glucocorticostéroïdienne peuvent nécessiter l'administration de corticostéroïdes à action générale additionnels.

Système immunitaire et hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité comme l'irritation et une sensibilisation de contact (p. ex., dermatite de contact) ont été signalées lors de l'utilisation de XERESE; si de telles réactions se manifestent, l'utilisation du médicament doit être interrompue et un traitement approprié doit être amorcé (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Peau

Les corticostéroïdes topiques, dont XERESE, peuvent accroître le risque d'infections, c'est-à-dire aggraver une infection cutanée présente, masquer une infection ou entraîner une surinfection. En cas d'infection cutanée concomitante, il faut arrêter d'utiliser XERESE et instaurer le traitement approprié.

Populations particulières

Femmes enceintes

XERESE ne doit être prescrit à une femme en âge de procréer qu'après une consultation sur les méthodes contraceptives. XERESE ne doit pas être administré à une femme enceinte à moins que les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent nettement sur les risques encourus par le fœtus. XERESE n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. On ignore si l'ingrédient actif de XERESE est nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes ou s'il peut altérer la capacité de reproduction.

D'après les données épidémiologiques d'un registre postnatal, le suivi de 759 femmes ayant reçu de l'acyclovir à action générale au cours du premier trimestre de grossesse n'a pas montré d'augmentation du nombre ni de l'unicité des malformations congénitales chez les nourrissons comparativement aux enfants de la population générale. Des cas de tératogénicité ont été signalés chez des animaux de laboratoire après l'utilisation de corticostéroïdes topiques et de corticostéroïdes à action générale (*voir TOXICOLOGIE*).

Les corticostéroïdes sont généralement tératogènes chez les animaux au laboratoire lorsqu'ils sont administrés avec des doses relativement faibles. Les études épidémiologiques chez l'homme ont révélé aucun risque de malformation lié à l'utilisation de corticostéroïdes oraux, notamment d'hydrocortisone, au cours du premier trimestre.

L'insuffisance surrénale chez la mère doit être traitée pendant la grossesse en ajustant la dose d'hydrocortisone au tableau clinique, si nécessaire. Dans les maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard dans la croissance intra-utérine a été signalé avec d'autres corticostéroïdes.

Une insuffisance surrénalienne néonatale a été observée dans des cas exceptionnels à la suite de la thérapie de corticostéroïdes à fortes doses. Une période de suivi en clinique (poids, débit urinaire) et au laboratoire (glycémie) des nouveau-nés semble justifié.

Femmes qui allaitent

Ce n'ait pas connu si l'acyclovir et l'hydrocortisone contenus dans XERESE sont excrétés dans le lait maternel, mais on sait que l'acyclovir administré par voie générale passe dans le lait humain. Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont excrétés dans le lait maternel et pourraient entraver la croissance, altérer la production endogène de corticostéroïdes ou avoir d'autres effets indésirables. Puisque l'hydrocortisone est excrétée dans le lait maternel. Alors, l'allaitement n'est pas recommandé.

Sujets immunodéprimés

XERESE ne doit pas être utilisé chez les patients gravement immunodéprimés (tels que les personnes atteintes du sida, les patients atteints d'un cancer et les patients ayant subi une greffe) étant donné que le risque accru de manifester une résistance à l'acyclovir ne peut être exclu.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de la crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) a été évaluée dans le cadre d'études cliniques de phase II et de phase III témoignant de l'exposition à XERESE chez 1 002 patients atteints d'un herpès de la lèvre récurrent, traités 5 fois par jour pendant 5 jours.

La majorité des effets indésirables déterminés par les chercheurs au cours des études de phase III combinées était des réactions cutanées locales qui sont survenues dans la zone du point d'application. Le taux d'abandons de l'étude attribuables aux effets indésirables de XERESE était de l'ordre de 0,4 % (ou 3 patients sur 812) et ce taux était comparable à celui noté avec l'acyclovir (0,2 %) ou l'excipient (0,4 %). Les effets indésirables de XERESE ayant entraîné l'abandon de l'étude étaient les suivants : œdème de la lèvre supérieure, chéilite et réaction inflammatoire localisée dans la zone du point d'application.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et

pour en évaluer la fréquence.

Les données ci-dessous proviennent de patients atteints d'herpès de la lèvre ayant participé à l'une des trois études cliniques de phase III suivantes : une étude de phase III effectuée chez des adultes immunocompétents âgés de 18 ans ou plus, une étude menée chez des adolescents (de 13 à 17 ans) et une étude réalisée chez des patients présentant une infection stable due au VIH.

La fréquence globale des effets indésirables liés au médicament selon le groupe de traitement était de 3,9 % dans le groupe recevant XERESE, de 3,3 % dans le groupe traité par l'acyclovir et de 6,0 % dans le groupe recevant l'excipient. La fréquence des effets indésirables liés au médicament était comparable dans les trois groupes de traitement.

La majorité des effets indésirables observés au cours de ces études était des réactions locales qui sont survenues dans la zone du point d'application. Le tableau 1 montre les effets indésirables observés chez au moins 1 % des patients.

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des patients dans le cadre d'une étude de phase III

Effets indésirables du médicament	Crème topique XERESE N = 812 n (%)	Crème topique d'acyclovir à 5 % N = 640 n (%)	Excipient N = 232 n (%)
Troubles digestifs			
Assèchement des lèvres	7 (0,9)	2 (0,3)	3 (1,3)
Infections et infestations			
Autre forme d'herpès de la lèvre	5 (0,6)	3 (0,5)	3 (1,3)

Effets indésirables du médicament observés moins fréquemment au cours des études cliniques (< 1 %)

Troubles digestifs : nausées, vomissements.

Troubles généraux et affections au point d'application : sécheresse, irritation, érythème, exfoliation, hypersensibilité, inflammation, sensation de brûlure ou picotements après l'application, modifications de la pigmentation, lèvres gercées, affection de la lèvre.

Troubles du système nerveux : dysgueusie, céphalées, vertiges.

Troubles des tissus mous buccaux : chéilite.

Effets indésirables du médicament observés au cours d'autres études cliniques

Un risque de dermatite de contact et d'irritation a été noté lorsque la crème XERESE a été appliquée sous un pansement occlusif ou semi-occlusif dans le cadre d'études sur l'innocuité cutanée. Lorsque des tests de sensibilité au contact ont été réalisés, les substances réactives étaient l'hydrocortisone ou un ingrédient de la crème (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie de l'innocuité*).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés : hypoesthésie et sensation de peau tendue.

Autres effets indésirables associés à chacune des deux substances actives, soit l'acyclovir et l'hydrocortisone

Crème et onguent topiques d'acyclovir

Réactions allergiques : réactions d'hypersensibilité incluant œdème de Quincke, dermatite de contact, eczéma et urticaire.

Crème topique d'hydrocortisone

Troubles endocriniens - suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) : prise de poids et obésité, gain de poids retardé et retard de croissance chez les enfants, traits cushingoïdes (p. ex., faciès lunaire, obésité centrale), taux appauvri de cortisol endogène, hyperglycémie et glycosurie, hypertension, ostéoporose, syndrome de sevrage stéroïdien.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec la crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %). Il existe cependant des données (comme celles ci-dessous) sur les interactions médicament-médicament relatives à chacun des ingrédients actifs de XERESE. Toutefois, étant donné que l'absorption de l'acyclovir et de l'hydrocortisone est négligeable après l'administration topique de la crème XERESE, il est improbable que l'interaction médicamenteuse avec XERESE ait une portée clinique.

Interactions médicament-médicament

Acyclovir

L'expérience clinique n'a pas révélé d'interactions à la suite de l'administration concomitante par voie topique ou générale d'autres médicaments et de la crème topique d'acyclovir à 5 %.

Le probénécide et la cimétidine augmentent la demi-vie et l'aire sous la courbe moyennes des concentrations plasmatiques de l'acyclovir administré par voie générale et réduisent la clairance rénale de l'acyclovir. D'autres médicaments (dont l'immunosuppresseur mofétilmycophénolate) peuvent altérer la physiologie rénale et pourraient influencer sur la pharmacocinétique de l'acyclovir lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance.

Hydrocortisone

Il s'est révélé que l'administration de corticostéroïdes en concomitance avec des médicaments pouvant inhiber le CYP3A4 (p. ex., ritonavir, itraconazole) inhibe le métabolisme des corticostéroïdes, entraînant une exposition générale accrue. Le degré de pertinence clinique de cette interaction dépend de la dose et de la voie d'administration des corticostéroïdes ainsi que de la puissance de l'inhibiteur du CYP3A4.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les effets de XERESE sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis. Les athlètes doivent être avertis car ce médicament contient de l'hydrocortisone, une substance active qui se trouvent sur la liste des substances dopantes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible, de préférence dès l'apparition des premiers signes et symptômes. Une quantité suffisante de crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) doit être appliquée chaque fois pour couvrir toutes les lésions incluant les bords extérieurs. Il ne faut pas frotter inutilement la zone atteinte pour éviter d'aggraver la lésion ou de propager l'infection. Il faut se laver les mains avant et après l'utilisation de la crème pour éviter toute propagation de l'infection.

Dose recommandée et ajustement posologique

XERESE doit être appliqué de façon topique sur toutes les lésions 5 fois par jour pendant 5 jours. Chez les adolescents âgés de 12 ans ou plus, la quantité de crème à utiliser est la même que celle recommandée chez les adultes.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie d'appliquer la quantité prescrite de crème, il doit le faire le plus tôt possible. Toutefois, s'il est presque l'heure d'appliquer la dose suivante, le patient doit continuer d'utiliser la crème en suivant l'horaire habituel et reprendre l'horaire régulier d'application par la suite.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge de tout cas de surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

La crème XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) est destinée à une application topique. Il semble qu'aucun effet fâcheux ne pourrait survenir si tout le contenu d'un tube de crème XERESE était ingéré ou appliqué de façon topique étant donné la faible exposition générale.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) est un produit associant l'acyclovir et l'hydrocortisone. Elle a été mise au point pour maîtriser la réplication virale et atténuer la réponse inflammatoire locale en vue d'obtenir une efficacité améliorée qui se traduit par un nombre moins élevé de lésions ulcéreuses d'herpès de la lèvre, c'est-à-dire de lésions qui évoluent au-delà du stade de la papule.

L'acyclovir est un analogue synthétique d'un nucléoside purique doté d'une activité inhibitrice contre les virus d'herpès simplex de type 1 (VHS-1) et de type 2 (VHS-2) et le virus varicelle-zona (VZV). L'acyclovir présente une forte affinité pour l'enzyme thymidine kinase (TK) qui est codée par le VHS. L'enzyme virale TK transforme l'acyclovir en acyclovir monophosphate, un analogue de nucléotide. Le monophosphate est ensuite transformé en diphosphate par le guanylate kinase cellulaire et en triphosphate par un certain nombre d'enzymes cellulaires. L'acyclovir triphosphate est à la fois un inhibiteur et un substrat de l'ADN-polymérase à spécificité d'herpès virus, empêchant la synthèse de l'ADN viral sans nuire aux processus cellulaires normaux. Chez les patients gravement immunodéprimés, un traitement prolongé et répété par l'acyclovir pourrait mener à la formation de souches virales sélectives ayant une sensibilité réduite à l'acyclovir, entraînant ainsi une faible efficacité au médicament. Les souches de VHS ou de VZV résistant à l'acyclovir et au valacyclovir ont généralement présenté une résistance croisée au penciclovir et au famciclovir. Cette sensibilité réduite à l'acyclovir de certains isolats cliniques pourrait être attribuable à une carence relative en thymidine kinase virale, à une thymidine kinase virale modifiée (entraînant une phosphorylation réduite de l'acyclovir) ou à une ADN-polymérase modifiée (s'accompagnant d'une affinité réduite pour l'acyclovir triphosphate). La possibilité d'une résistance virale à l'acyclovir doit être envisagée chez les patients présentant une faible réponse clinique au traitement par XERESE. On ignore le lien entre la sensibilité *in vitro* et la réponse clinique à l'acyclovir (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

L'hydrocortisone est le principal glucocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien. Il s'agit d'un corticostéroïde naturellement présent exerçant une gamme d'effets immunomodulateurs, notamment des effets immunodépresseurs, vasoconstricteurs et anti-inflammatoires. Il est utilisé de façon topique pour ses effets anti-inflammatoires qui suppriment les manifestations cliniques d'un vaste éventail de maladies pour lesquelles l'inflammation est une caractéristique dominante.

Pharmacologie de l'innocuité

Allongement de l'intervalle QT

Il n'existe aucune donnée sur la repolarisation ventriculaire retardée (QT/QTc).

Innocuité cutanée

Une dermatite de contact a été observée après l'application de XERESE sous un pansement occlusif dans le cadre d'études sur l'innocuité cutanée. Lorsque des tests de sensibilité au contact ont été réalisés, les substances réactives étaient l'hydrocortisone ou un ingrédient de la crème.

Une étude a été réalisée chez 225 adultes en santé afin d'évaluer le potentiel sensibilisant au contact de XERESE par la méthode des épidermotests répétés. Des 205 sujets évaluables, un cas confirmé (0,5 %) de sensibilisation à l'hydrocortisone et 2 cas additionnels (1,0 %) de sensibilisation possible à la base de la crème XERESE ont été observés. De plus, au cours d'une étude sur la phototoxicité visant à déterminer l'innocuité du produit, un sujet a manifesté une allergie de contact au propylèneglycol, un des ingrédients inactifs de la crème. La tolérance cutanée a été évaluée dans le cadre d'une étude de 21 jours sur l'irradiation cumulée menée chez 36 sujets en santé. XERESE, l'excipient de sa crème et la crème d'acyclovir à 5 % ont tous montré un risque d'irritation élevé et cumulatif lorsqu'ils étaient utilisés sous un pansement occlusif et semi-occlusif.

Phototoxicité

Le pouvoir photoallergique et phototoxique de XERESE a été évalué au cours de deux études menées chez 50 et 30 volontaires en bonne santé, respectivement. Aucun pouvoir photoallergique ni phototoxique n'a été décelé pour XERESE.

Pharmacodynamique

Dans un modèle de souris ayant une infection zostérisiforme due au VHS avec transfert adoptif de l'immunité, la crème ME-609 a exercé un effet plus important sur le plan de la réduction de la cotation des lésions que la crème d'hydrocortisone et a diminué plus rapidement l'épaisseur des oreilles que l'acyclovir (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Pharmacocinétique

L'hydrosolubilité et la biodisponibilité de l'acyclovir sont faibles. Les concentrations plasmatiques de l'acyclovir et de l'hydrocortisone n'ont pas été mesurées après l'administration de XERESE sur des feux sauvages. Après l'application topique de la crème aqueuse d'acyclovir à 5 % sur une zone de 710 cm² dans le dos de sujets volontaires à raison de 5 fois par jour pendant un total de 4 jours, les concentrations plasmatiques d'acyclovir étaient inférieures à 0,05 mcM.

Les corticostéroïdes topiques ont la capacité de pénétrer dans la couche cornée de l'épiderme et d'altérer les couches cellulaires plus profondes. Habituellement, seule une faible proportion de corticostéroïde présent dans XERESE est absorbée; par conséquent, XERESE ne devrait pas modifier l'équilibre hormonal. Les glucocorticoïdes peuvent entraîner des effets généraux en présence d'une absorption accrue, p. ex., lorsqu'ils sont appliqués sur de vastes zones cutanées enflammées ou sur une peau dont la couche cornée de l'épiderme est endommagée, ou lorsque des pansements occlusifs sont utilisés.

La pharmacocinétique de XERESE n'a pas été évaluée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le produit à une température ambiante contrôlée de 20 à 25 °C; des écarts sont permis entre 15 et 30 °C.

Ne pas congeler le produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque gramme de crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) contient de l'acyclovir à 5 % (p/p) et de l'hydrocortisone à 1 % (p/p) dans une base de crème aqueuse. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : alcool cétoestéarylique, acide citrique, eau, gelée de pétrole blanche, huile minérale, hydroxyde de sodium, laurylsulfate de sodium, poloxamère 188, propylèneglycol et tétradécanoate d'isopropyle

La crème XERESE est offerte en tube d'aluminium plastifié contenant 5 g de XERESE. Chaque tube est présenté dans une boîte.

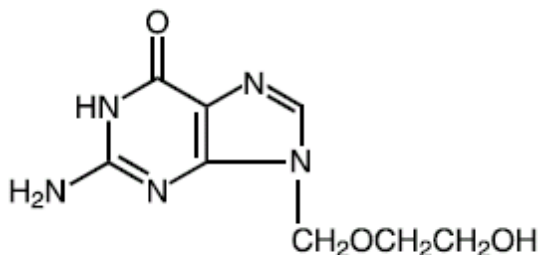
Les échantillons de crème XERESE sont offerts en sachet de pellicule d'aluminium plastifiée contenant 0,5 g de XERESE.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	acyclovir
Nom chimique :	2-amino-1, 9-dihydro-9-[(2-hydroxyéthoxy) méthyl] -6H-purin-6-one
Formule moléculaire :	C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃
Masse moléculaire :	225,2 daltons
Formule développée :	

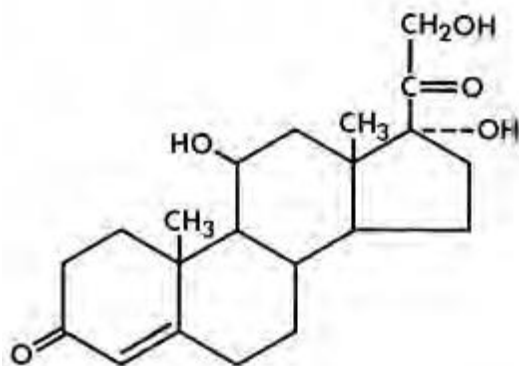


Propriétés physicochimiques

Description :	L'acyclovir est une poudre cristalline blanche.
Solubilité :	La solubilité maximale de l'acyclovir dans l'eau à 37 °C est de 2,5 mg/mL.
pK _a :	Les pK _a de l'acyclovir sont de 2,27 et de 9,25.

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	hydrocortisone
Nom chimique :	pregn-4-ène-3, 20-dione, 11, 17, 21-trihydroxy-, (11(bêta))
Formule moléculaire :	C ₂₁ H ₃₀ O ₅
Masse moléculaire :	362,46 daltons
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Description :	L'hydrocortisone est une poudre cristalline blanche,
Solubilité :	Légèrement soluble dans l'eau.
Point de fusion :	Le point de fusion de l'hydrocortisone est d'environ 214 °C avec décomposition.

ESSAIS CLINIQUES

Le Tableau 2 présente le plan et les données démographiques d'une étude clinique de phase III au cours de laquelle l'efficacité de la crème topique XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) a été évaluée chez des adultes immunocompétents (âgés de 18 ans ou plus) qui avaient des antécédents d'un herpès de la lèvre récurrent défini par au moins 3 épisodes au cours des 12 derniers mois, des symptômes prodromiques dans au moins 50 % des épisodes et des lésions ulcéreuses antérieures, dans au moins 75 % des épisodes. Cette étude visait à démontrer, à titre de principal critère d'évaluation, la supériorité de XERESE comparativement à la crème d'acyclovir et l'excipient sur le plan de « *la proportion de patients présentant des lésions herpétiques ulcéreuses récurrentes* » et, à titre de critère d'évaluation secondaire de l'efficacité, la supériorité de XERESE par rapport à l'excipient sur le plan de « *la durée de l'épisode* » (c'est-à-dire le temps écoulé du début de l'administration du médicament à l'étude jusqu'à « la perte de la croûte dure » et ensuite jusqu'au « retour à une peau normale »).

Les patients présentaient un nombre moyen de 5,6 épisodes d'herpès de la lèvre au cours des 12 derniers mois. Les patients ont reçu la consigne d'amorcer le traitement dans l'heure suivant l'apparition des premiers signes ou symptômes d'herpès de la lèvre.

Plan de l'étude et données démographiques

Tableau 2 – Résumé du plan clinique de l'étude et des données démographiques des patients

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de participants à l'étude* N = 1 443	Âge médian (plage)	Sexe % M/F
609-04	Étude à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par un médicament actif, contrôlée par l'excipient; traitement amorcé par les sujets participants.	XERESE	601	44 (18 – 79)	27/73
		Acyclovir à 5 % dans l'excipient de XERESE	610	43 (18 – 80)	30/70
		Excipient	232	44 (18 – 76)	28/72
		Usage topique : 5 fois par jour Durée du traitement : 5 jours			

* 91 % des sujets étaient de race blanche.

Résultats des études

Parmi les patients recevant les médicaments expérimentaux, 58 % des patients traités par XERESE ont eu des feux sauvages ulcéreux comparativement à 74 % des patients recevant l'excipient ($p < 0,0001$) et à 65 % des patients traités par la crème d'acyclovir à 5 % ($p = 0,014$). Toutefois, ces résultats n'ont pas atteint le seuil de signification prédéfini ($p < 0,001$) pour la comparaison entre XERESE et l'acyclovir. Chez les patients ayant manifesté des lésions ulcéreuses, la durée moyenne d'un épisode jusqu'à la perte de la croûte dure a été de 5,7, de 5,9 et de 6,5 jours, et la durée moyenne jusqu'au retour à une peau normale, de 9,6, de 9,9 et de 11,0 jours pour XERESE, l'acyclovir à 5 % et l'excipient seul, respectivement.

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

Une étude ouverte sur l'innocuité a été menée chez 134 adolescents présentant un herpès de la lèvre récurrent. La crème XERESE a été appliquée selon le même schéma posologique que celui utilisé chez les adultes; les patients ont fait l'objet d'un suivi pour déceler tout effet indésirable lié au médicament. Le profil d'innocuité était comparable à celui observé chez les adultes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

La crème topique XERESE (ME-609) est une préparation de crème aqueuse.

Dans un modèle de cobayes présentant une infection primaire due au VHS, l'activité antivirale de la crème ME-609 a été supérieure, sur le plan de la réduction des cotations des lésions, à celle de la crème d'hydrocortisone à 1 % utilisée seule ou à celle du placebo. Le profil de cotation des lésions de la crème topique ME-609 était comparable à celui de la crème topique d'acyclovir à 5 % dans une base aqueuse (40 % de propylèneglycol), alors que le profil de la crème d'hydrocortisone à 1 % était comparable à celui du placebo.

L'effet antiviral de la crème topique ME-609 a été étudié dans un modèle de souris présentant une infection récurrente due au VHS. Ce modèle a été mis au point à partir d'un modèle de souris ayant une infection zostérisiforme due au VHS avec transfert adoptif de l'immunité. Les souris immunocompétentes qui avaient reçu le transfert adoptif de l'immunité des souris infectées par le VHS-1 ont éliminé le virus plus rapidement que les souris naïves (souris n'ayant pas reçu de transfert). Lors de la surveillance des paramètres d'efficacité (soit la cotation des lésions et l'épaisseur de l'oreille), la crème ME-609 a entraîné un effet plus important que la crème d'acyclovir à 5 % ou la crème d'hydrocortisone à 1 % utilisée seule. L'élimination du virus a été significativement prolongée avec la crème d'hydrocortisone à 1 % utilisée seule comparativement aux crèmes ME-609 et d'acyclovir à 5 %. Aucune différence significative n'a été signalée sur le plan des titres viraux entre la crème ME-609 et la crème topique d'acyclovir à 5 %.

Pharmacocinétique

Dans un modèle de cobayes ayant une infection cutanée primaire due au VHS, diverses préparations de crème à base d'acyclovir à 5 % et d'hydrocortisone à 1 % dans un excipient contenant du tétradécanoate d'isopropyle (10-20 %), un promoteur d'absorption cutanée, et du

propylèneglycol ([15-25 %] soit un taux de propylèneglycol inférieur à celui de 40 % utilisé dans la crème topique aqueuse d'acyclovir à 5 %) ont été comparées. Les préparations contenant de 15 à 25 % de propylèneglycol et de 10 à 20 % de tétradécanoate d'isopropyle, et la crème topique d'acyclovir à 5 % dans une base aqueuse (40 % de propylèneglycol) ont montré une activité antivirale comparable sur le plan de la cotation des lésions (soit une réduction de 68 à 83 % des cotes de lésions cumulatives moyennes comparativement au placebo).

Dans une étude *in vitro* effectuée sur des échantillons de peau de cobayes excisés dermatomés et de peau pleine épaisseur, la pénétration de l'acyclovir provenant de la crème topique ME-609 a été évaluée sur les deux types d'échantillons, soit la peau dermatomée et la peau pleine épaisseur. Les résultats ont montré que la pénétration de l'acyclovir provenant de la crème topique ME-609 était comparable à celle de la crème d'acyclovir à 5 % sur la peau dermatomée, tandis que la pénétration de l'acyclovir provenant de la crème ME-609 (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) a été deux fois supérieure à celle de la crème d'acyclovir à 5 % sur la peau pleine épaisseur.

Les corticostéroïdes topiques ont la capacité de pénétrer dans la couche cornée de l'épiderme et d'altérer les couches cellulaires plus profondes. L'hydrocortisone est sécrétée naturellement par l'organisme humain et des taux plasmatiques de 0,10 à 0,25 mg/mL sont normalement décelés chez des sujets volontaires. Par conséquent, les taux endogènes d'hydrocortisone sont au moins 15 fois supérieurs à la concentration maximale hypothétique d'hydrocortisone provenant d'une dose de crème ME-609 en supposant une pénétration à 100 % de l'hydrocortisone. Après l'application topique de la crème XERESE, seule une faible proportion de la dose est habituellement absorbée; par conséquent, XERESE ne devrait pas modifier l'équilibre hormonal. Les glucocorticoïdes peuvent entraîner des effets généraux en présence d'une absorption accrue, p. ex., lorsqu'ils sont appliqués sur de vastes zones cutanées enflammées ou sur une peau dont la couche cornée de l'épiderme est endommagée. L'utilisation de pansements occlusifs augmente l'absorption du médicament.

Une fois absorbés par la peau, les corticostéroïdes topiques passent par différentes voies pharmacocinétiques de la même façon que les corticostéroïdes administrés par voie générale. Les corticostéroïdes se lient aux protéines plasmatiques à des degrés variables. Ils sont principalement métabolisés dans le foie et sont ensuite excrétés par les reins. Certains corticostéroïdes topiques et certains de leurs métabolites sont également excrétés dans la bile.

VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)

Mode d'action

XERESE est un produit associant l'acyclovir, un agent antiviral, et l'hydrocortisone, un agent anti-inflammatoire, qui peut réduire le risque de manifestations de lésions ulcéreuses d'herpès de la lèvre. Bien que le mécanisme exact de cet effet ne soit pas totalement caractérisé, il semble qu'il soit influencé par l'élimination du virus et qu'il atténue la réponse inflammatoire locale de l'herpès de la lèvre, ce qui entraîne une diminution des symptômes cliniques.

L'acyclovir est un analogue synthétique d'un nucléoside purique doté d'une activité inhibitrice contre les virus d'herpès simplex de type 1 (VHS-1) et de type 2 (VHS-2) dans les cultures cellulaires et *in vivo*. L'activité inhibitrice de l'acyclovir est hautement sélective en raison de sa forte affinité pour l'enzyme thymidine kinase (TK) qui est codée par le VHS. L'enzyme virale TK transforme l'acyclovir en acyclovir monophosphate, un analogue de nucléotide.

L'acyclovir monophosphate est ensuite transformé en acyclovir diphosphate par le guanylate kinase cellulaire et en acyclovir triphosphate par un certain nombre d'enzymes cellulaires.

L'acyclovir triphosphate inhibe la réplication de l'ADN-polymérase viral à spécificité d'herpès virus. Cette inhibition est réalisée de trois façons : a) inhibition compétitive de l'ADN-polymérase viral, b) incorporation d'un segment dans la chaîne d'ADN viral en formation et terminaison de la chaîne, et c) inactivation de l'ADN-polymérase viral.

L'hydrocortisone est le principal glucocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien. Il est utilisé de façon topique pour ses effets anti-inflammatoires qui suppriment les manifestations cliniques d'un vaste éventail de maladies pour lesquelles l'inflammation est une caractéristique dominante.

Résistance à l'acyclovir

La résistance du VHS à l'acyclovir peut être le résultat de modifications qualitatives et quantitatives dans la thymidine kinase (TK) et (ou) l'ADN-polymérase virales. Des isolats cliniques du VHS ayant une sensibilité réduite à l'acyclovir ont été récupérés principalement de sujets immunodéprimés, en particulier de patients atteints d'une infection avancée due au VIH ou de sujets ayant subi une greffe de moelle osseuse. Même si la plupart des souches virales mutantes résistant à l'acyclovir qui ont été isolées de sujets immunodéprimés se sont révélées jusqu'à présent des souches mutantes présentant une carence en TK, d'autres mutations dans le gène de la TK (résultant en une TK avec affinité partielle ou une TK avec affinité altérée) et de l'ADN-polymérase virales ont aussi été isolées. Les souches mutantes ayant une carence en TK peuvent entraîner une maladie grave chez les nourrissons et les sujets immunodéprimés.

Une étude sur l'innocuité, à double insu et à répartition aléatoire, a été menée chez 107 patients adultes atteints du VIH, dont la maladie était stable (numération moyenne des lymphocytes CD4+ de 328/mm³), et présentant une infection récurrente due à l'herpès virus de la lèvre. Les patients ont été traités soit par XERESE soit par l'acyclovir dans l'excipient de XERESE. Après le traitement d'une infection récurrente due au VHS, on a observé que l'innocuité des produits et la fréquence des récurrences au cours d'une période de suivi d'un an étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

TOXICOLOGIE

La tolérance cutanée de la crème topique ME-609 a été étudiée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Les renseignements suivants portent sur chacun des ingrédients actifs de

XERESE (soit l'acyclovir et l'hydrocortisone).

Études de toxicité aiguë

Hydrocortisone

Le principal effet toxicologique général des corticostéroïdes est habituellement la suppression surrénalienne, laquelle est liée à la puissance du corticostéroïde, à la voie d'administration et, dans le cas des préparations topiques, à la fréquence d'application, à la surface traitée et au point d'administration, ainsi qu'à des facteurs qui augmentent la pénétration dans la peau, comme le choix de l'excipient, l'intégrité de la peau et l'hydratation de la couche cornée (généralement plus élevée en présence d'un pansement occlusif sur le point d'application). Une irritation locale peut également se manifester selon la formulation exacte de l'excipient.

Acyclovir

Tableau 4 : La toxicité aiguë liée à la dose d'acyclovir administrée a été déterminée chez des souris, des rats et des lapins adultes de la façon suivante :

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)	Intervalle de confiance à 95 %	Signes
Souris	M	orale	> 10 000	--	Aucun
Rat	M	orale	> 20 000	--	Aucun
Souris	M	i.v.	405	--	Ataxie Dépression
Rat	M	i.v.	> 600	--	Aucun
Souris	M	i.p.	1 454	1 323-1 662	Sédation
Souris	F	i.p.	999	670-1 364	Sédation
Rat	M	i.p.	1 305	512-1 733	Sédation
Rat	F	i.p.	1 210	504-1 580	Sédation
Lapin	M/F	cutanée	> 2 (g/kg)	--	Aucun

Lors d'une étude réalisée sur des bébés rats, des rats immatures et des rats adultes, laquelle visait à déterminer si l'âge au moment de l'exposition influait sur la toxicité aiguë de l'acyclovir, rien n'a semblé indiquer que les jeunes rats étaient plus sensibles aux effets toxiques aigus de l'acyclovir que les rats plus âgés.

Tableau 5 : Études de toxicité sur l'administration d'une seule dose

Âge lors du traitement	DL₅₀ (mg/kg de poids corporel)	
	Mâles	Femelles
3 jours	1 070	1 281
10 jours	790	496
28 jours	678	750
71 jours	650	1 477

Il n'y avait aucun rapport visible entre la durée de survie après le traitement et l'âge lors du traitement.

Études de toxicité subchronique

Hydrocortisone

Il n'existe aucune donnée préclinique ayant une pertinence clinique.

Acyclovir

Tableau 6 : Études de toxicité subchronique

Espèce	Durée	Dose	Voie d'administration	Taux plasmatique	Signes
Souris	33 jours	50, 150, 450 mg/kg/jour	orale	3,4 à 11,0 mcg/mL	Aucun changement
Chien Beagle	31 jours	25 mg/kg, 2 fois par jour 50 ou 100 mg/kg, 2 fois par jour	bolus i.v.	22,5 à 45 mcg/mL 45-254 mcg/mL	Légère toxicité Cas rares de vomituration et de vomissements, tachycardie occasionnelle et débit urinaire accru.
Rat (Sprague-Dawly)	20 ou 21 jours	20, 40, 80 mg/kg/jour	bolus i.v.		Lésions rénales; valeurs d'azote uréique sanguin élevées, consommation d'eau et débit urinaire accrus, augmentation du poids absolu et du poids relatif moyen des reins, poids corporel réduit.
Rat (Sprague-Dawly)	19 ou 20 jours	5 ou 10 mg/kg/jour	bolus i.v.		Dilatation bénigne des tubules distaux rénaux chez 2 des 20 animaux du groupe recevant la dose de 5 mg/kg.

Études de toxicité chronique

Hydrocortisone

Il n'existe aucune donnée préclinique ayant une pertinence clinique.

Étude de toxicité orale de 104 semaines sur l'acyclovir administré à des rats (résultats préliminaires)

Acyclovir

Aucun signe de toxicité n'a été observé chez les rats ayant reçu des doses d'acyclovir allant jusqu'à 450 mg/kg pendant 52 semaines.

Étude de toxicité orale de 12 mois et étude de toxicité préliminaire de 6 mois chez des chiens. Des chiens Beagle ont reçu 0, 15, 45 ou 150 mg/kg/jour (0, 5, 15 et 50 mg/kg, 3 fois par jour) d'acyclovir par gavage oral pendant les deux premières semaines d'une étude d'un an. Les deux doses les plus élevées ont provoqué des vomissements et d'autres symptômes; ces doses ont été réduites à 30 et à 60 mg/kg/jour pendant le reste de l'étude. À l'exception des effets passagers possibles attribuables aux doses élevées qui ont été observés au début de l'étude, aucun effet distinct n'a été noté sur les tissus produisant ou contenant de la kératine. Mis à part des symptômes gastro-intestinaux bénins notés à la dose de 60 mg/kg/jour, toutes les doses testées pendant un an n'ont entraîné aucun effet.

Études de toxicité cutanée

Le potentiel d'irritation cutanée aiguë de la crème XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) a été évalué chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. La crème XERESE a été appliquée sur de la peau intacte et de la peau abrasée du tronc dorsal, sous des pansements semi-occlusifs pendant 24 heures. Les points d'application ont été examinés pour déceler des signes probants d'irritation, 1 heure et 48 heures après le retrait du pansement. Dans les conditions d'évaluation de cette étude, l'indice d'irritation primaire cutanée de XERESE (autant sur la peau intacte que sur la peau abrasée de lapins) correspondait à la description d'un agent « non irritant ».

Études de toxicité oculaire

Hydrocortisone

Il n'existe aucune donnée préclinique ayant une pertinence clinique.

Acyclovir

Dans le cadre d'une étude menée chez des lapins sur l'irritation oculaire et une préparation d'acyclovir en onguent à des concentrations allant jusqu'à 6 %, l'irritation oculaire a été évaluée par des observations macroscopiques et biomicroscopiques, un examen du fond de l'œil et un examen histologique. Aucune de ces méthodes n'a révélé un potentiel de toxicité significatif.

Lors d'une étude menée chez des lapins sur la pénétration oculaire et un onguent d'acyclovir à 3 %, on a observé que l'acyclovir peut pénétrer la surface cornéenne et entraîner des taux thérapeutiques de ce médicament dans l'humeur aqueuse.

Études de carcinogénicité

Hydrocortisone

Il n'existe aucune donnée préclinique ayant une pertinence clinique.

Acyclovir

L'acyclovir ne s'est pas révélé carcinogène au cours des études à long terme réalisées chez le rat et la souris.

Études de mutagénicité et autres études à court terme

Hydrocortisone

Il n'existe aucune donnée préclinique ayant une pertinence clinique.

Acyclovir

L'acyclovir a fait l'objet d'études du potentiel mutagène dans bon nombre de systèmes *in vitro* : cultures de cellules L5178Y de lymphomes de souris (3 loci); cultures de cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) (3 loci); test d'Ames sur *Salmonella* (cultures en boîte); test d'Ames sur *Salmonella* (avec modification avant l'incubation); test de Rosenkrantz sur la réparation de l'ADN dans les souches *E. coli* polA+/polA et dans les levures *S. cerevisiae*, D-4. De plus, l'acyclovir a été évalué dans deux tests de transformation cellulaire néoplasique, l'un réalisé sur des cellules BALB/C-3T3 et l'autre, sur des cellules C3H/10T ½ et sa clastogénicité a été déterminée dans des cultures de lymphocytes humains. Tous les tests ont été effectués en présence et en l'absence d'activation métabolique mammifère exogène, sauf dans le cas des tests de transformation cellulaire et des tests cytogénétiques sur les lymphocytes humains. L'acyclovir a été évalué *in vivo* dans un test de létalité dominante chez la souris et sa clastogénicité, dans la moelle osseuse de rats et de hamsters chinois.

In vitro, l'acyclovir a donné des résultats négatifs à tous les tests microbiens; de plus, il a produit une réponse négative dans le locus HGPRT et le marqueur de résistance à l'ouabaïne dans le système de lymphomes de la souris et dans le cadre du test de transformation cellulaire dans les cellules C3H/10T ½. Le résultat a été significativement positif à la dose la plus élevée testée dans le test de transformation cellulaire dans les cellules BALB/C-3T3; l'acyclovir a produit une réponse modérément positive au locus de la TK à des concentrations élevées dans le test sur les lymphomes de souris et a causé une fragmentation chromosomique dans les lymphocytes humains aux concentrations élevées. *In vivo*, aucun effet cytogénétique n'a été noté aux doses atteignant un seuil néphrotoxique (100 mg/kg) chez les rats ou les hamsters chinois; aux doses plus élevées (500 et 1000 mg/kg), des lésions chromosomiques ont été observées dans la moelle osseuse de hamsters chinois.

Études sur la reproduction

Études sur les effets tératogènes et embryotoxiques

Hydrocortisone

Les corticostéroïdes se révèlent habituellement tératogènes chez des animaux de laboratoire après avoir été administrés par voie générale à des doses relativement faibles. Les corticostéroïdes plus puissants ont également démontré un effet tératogène après l'application cutanée à des animaux de laboratoire.

L'administration topique de corticostéroïdes à des animaux gravides peut causer des anomalies du développement fœtal. L'administration d'hydrocortisone par voie sous-cutanée à des souris à des doses ≥ 30 mg/kg/jour, à des lapines à une dose de 675 μ /kg/jour et à des hamsters en une seule injection intramusculaire d'une dose ≥ 25 mg au cours de la gestation, a provoqué des anomalies fœtales, y compris la fente palatine.

Acyclovir

Aux doses d'acyclovir administrées par voie générale dépassant considérablement les doses thérapeutiques, des effets indésirables sur la spermatogenèse en grande partie réversibles, associés à une toxicité globale, ont été signalés. Des études menées sur deux générations de souris n'ont révélé aucun effet sur la fertilité de l'acyclovir administré par voie orale.

L'acyclovir ne s'est pas révélé tératogène ni embryotoxique lorsqu'il a été administré par injection sous-cutanée à des rates à des doses allant jusqu'à 50,0 mg/kg de poids corporel par jour pendant l'organogenèse. Dans une étude de tératologie menée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, des injections sous-cutanées de doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour n'ont été associées à aucun signe de toxicité maternelle; toutefois, il y avait une baisse statistiquement significative ($p < 0,05$) de la capacité de nidation dans le groupe qui recevait des doses élevées. Il n'y avait aucun lien apparent entre les quelques cas observés de monstres fœtaux et le traitement. Il y avait cependant une réaction apparemment liée à la dose quant au nombre de fœtus dotés de côtes surnuméraires.

Études sur le développement

Hydrocortisone

Il n'existe aucune donnée préclinique ayant une pertinence clinique.

Acyclovir

Dans le cadre d'une étude subchronique, l'acyclovir a été injecté par voie sous-cutanée à des bébés rats pendant 19 jours consécutifs, à partir du 3^e jour post-partum. Les niveaux posologiques étudiés étaient de 0, 5, 20 et 80 mg/kg de poids corporel. Le traitement par l'acyclovir n'a pas augmenté le taux de mortalité durant la période néonatale. La dose n'ayant pas provoqué d'effet indésirable a été la dose de 5 mg/kg tandis que la dose de 20 mg/kg n'a causé que des réductions minimales du gain de poids corporel. Aucune preuve morphologique ni fonctionnelle d'effets indésirables sur le développement du cerveau ou d'autres parties du système nerveux central n'a été relevée.

Études d'immunotoxicologie

Hydrocortisone

Il n'existe aucune donnée préclinique ayant une pertinence clinique.

Acyclovir

L'acyclovir a été soumis à plusieurs tests immunologiques *in vitro* et *in vivo*.

Dans deux tests *in vitro*, test de cytotoxicité à médiation lymphocytaire et test de chimiotaxie de granulocytes neutrophiles, l'acyclovir n'a démontré aucun effet inhibiteur à des concentrations allant jusqu'à 135 mcg/mL (600 mcM). Le composé inhibait environ 50 % de la formation de rosettes à des doses de 0,9 mcg/mL (4 mcM).

Dans quatre essais *in vivo* chez des souris, où on calculait l'immunité à médiation cellulaire (cytotoxicité cellulaire dépendante du complément, cytotoxicité cellulaire indépendante du complément, hypersensibilité retardée et réaction du greffon contre l'hôte), l'acyclovir n'a démontré aucun effet inhibiteur à des doses uniques allant jusqu'à 200 mg/kg administrées deux jours après une stimulation antigénique.

Tableau 7 : Études d'immunotoxicité

Dose	Durée du traitement	Observation
100 mg/kg/jour	4 jours	Aucun effet sur les plages d'hémolyse de Jerne ni sur les anticorps circulants, 7 jours après stimulation antigénique.
200 mg/kg/jour	4 jours	Perte de poids et réduction modérée du nombre de plages d'hémolyse de Jerne. Légère réduction du titre d'hémagglutinine et du titre d'hémolysine circulante.

Tableau 8 : Études d'immunotoxicité

Espèce	Dose (acyclovir)	Commentaire Effet immunosuppresseur de l'azathioprine
Souris	Inférieure à 200 mg/kg/jour	Aucun effet
Souris	200 mg/kg/jour plus 25 mg/kg d'azathioprine	Suppression accrue de la réponse d'anticorps

Tableau 9 : L'effet de l'acyclovir *in vitro* sur la fonction des lymphocytes humains

Évaluation	Dose	Mesures	Commentaire
Effets sur la blastogenèse	Supérieure à 50 mcg/mL (222 mcM)	Mitogènes, PHA (phytohémagglutinine) et Con A (concanavalline A)	Inhibition
		antigènes Monilia et tétanos toxoïdes	Inhibition plus faible
Effet sur la cytotoxicité ou sur la production de LIF	200 mcg/mL (890 mcM)		L'effet cytotoxique direct a été démontré

* Ces concentrations inhibitrices sont de loin plus élevées que les niveaux anticipés des doses choisies pour l'application clinique et plus de 1 000 fois supérieures à la concentration nécessaire pour inhiber la multiplication de l'herpès virus *in vitro*.

Tableau 10 : L'effet de l'acyclovir sur les cellules humaines

Concentration	Observation	Commentaire
11,2- 22,5 mcg/mL (50-100 mcM)	L'acyclovir inhibe la division des fibroblastes	L'effet était moins important que celui causé par l'adénine arabinoside ou l'interféron leucocytaire humain.
	Il a inhibé l'incorporation de thymidine par les globules sanguins mononucléaires	
22,5 mcg/mL (100 mcM)	L'inhibition a été exercée sur la prolifération des cellules T sans effet apparent sur la libération de lymphokines ni sur la fonction monocytaire.	

L'effet était moins important que celui causé par l'adénine arabinoside ou l'interféron leucocytaire humain lorsque ces trois agents antiviraux ont été comparés à des concentrations cliniques pertinentes.

Il y a lieu aussi de mentionner qu'il n'y a aucune preuve d'effets indésirables sur le système immunitaire dans les essais détaillés sous-chroniques et chroniques effectués chez les animaux dont il est question précédemment dans le présent résumé, à l'exception d'une hypoplasie lymphoïde prononcée survenue chez les chiens à qui on a administré des doses trop élevées.

RÉFÉRENCES

1. Strand A, Bottiger D, Gever LN *et al.* Safety and tolerability of combination acyclovir 5% and hydrocortisone 1% cream in adolescents with recurrent herpes simplex labialis. *Ped Dermatology* 2012. 29 (1) 105-10.
2. Hull C, Brunton S. The role of topical 5% acyclovir and 1% hydrocortisone cream (XERESE) in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. *Postgraduate medicine*. 2010. 122 (5) 1-6.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrXERESE^{MC}

Crème topique d'acyclovir à 5 % (p/p) et d'hydrocortisone à 1 % (p/p)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de XERESE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de XERESE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

XERESE (acyclovir et hydrocortisone) est un médicament vendu sur ordonnance destiné aux personnes âgées de 12 ans et plus afin de diminuer le risque d'aggravation d'un feu sauvage (formation d'un ulcère cutané). XERESE ne guérit pas les feux sauvages. On ignore si l'utilisation de XERESE est efficace et sans danger chez les enfants de moins de 12 ans.

Effets de ce médicament :

L'acyclovir arrête l'infection en bloquant la réplication du virus, tandis que l'hydrocortisone réduit l'inflammation et favorise ainsi la cicatrisation.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas XERESE si vous avez une allergie connue à l'acyclovir, à l'hydrocortisone ou à tout autre ingrédient de XERESE (voir « **Ingrédients non médicinaux** »). Ne prenez pas XERESE si vous avez des infections de sources bactériennes, virales, tuberculeuses ou fongiques non-traités.

Ingrédients médicinaux :

Acyclovir et hydrocortisone

Ingrédients non médicinaux :

Alcool cétoestérylique, acide citrique, tétradécanoate d'isopropyle, huile minérale, poloxamère 188, propylèneglycol, hydroxyde de sodium, laurylsulfate de sodium, eau et gelée de pétrole blanche.

Présentation :

La crème XERESE (acyclovir à 5 % et hydrocortisone à 1 %) est offerte en tube d'aluminium plastifié contenant 5 g de XERESE. Chaque tube est présenté dans une boîte.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

XERESE est destiné au traitement des feux sauvages situés sur les lèvres et autour de la bouche seulement. XERESE ne doit pas être utilisé dans les yeux, la bouche ou le nez, sur les parties génitales, autour de l'anus, ni sur aucune autre muqueuse.

Vous ne devez pas utiliser ce produit si vous êtes gravement immunodéprimé (p. ex., si vous êtes atteint d'une infection due au VIH ou d'un cancer, ou si vous avez reçu une greffe).

Une application continue sans interruption entraînera une atrophie locale de la peau, des stries, et dilatation vasculaire superficielle, en particulier sur le visage.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser XERESE si :

- votre système immunitaire est affaibli (vous tombez souvent malade). On ignore si XERESE sera sans danger pour vous;
- vous présentez tout autre problème de santé;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si XERESE peut être nocif pour l'enfant à naître;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre, qui pourraient interagir avec XERESE.

Les athlètes doivent être avertis car ce médicament contient de l'hydrocortisone, une substance active qui se trouvent sur la liste des substances dopantes.

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses avec XERESE n'a été réalisée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez XERESE exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Utilisez XERESE dès les premières manifestations d'un feu sauvage (démangeaisons, sensation de brûlure, picotements ou rougeur).

En cas de contact accidentel avec les yeux ou l'intérieur du nez ou de la bouche, rincez immédiatement avec beaucoup d'eau.

Afin d'éviter la propagation de l'infection, ne donnez pas ce médicament à une autre personne.

Lavez-vous les mains avant et après l'utilisation de XERESE.

Nettoyez et asséchez la peau avant d'appliquer XERESE.
Appliquez une mince couche de XERESE sur la zone atteinte.

Ne frottez pas le feu sauvage en raison des risques de propagation à d'autres zones autour de la bouche. Cela pourrait aussi aggraver l'état du feu sauvage.

Ne recouvrez pas le feu sauvage ou la zone qui l'entoure d'un pansement.

N'utilisez pas d'autres produits pour la peau (comme du maquillage, un écran solaire ou un baume à lèvres) ou tout autre médicament pour la peau sur le feu sauvage ou la zone qui l'entoure.

Attendez au moins 30 minutes après l'application de la crème XERESE avant de prendre un bain ou une douche ou d'aller nager.

Consultez votre médecin si l'état de votre feu sauvage ne s'améliore pas en l'espace de 2 semaines.

Dose habituelle chez l'adulte :

Appliquez la crème XERESE sur la lésion 5 fois par jour pendant 5 jours. Vous devez appliquer une quantité suffisante de XERESE pour couvrir la zone atteinte, incluant les bords extérieurs. Ne frottez pas inutilement la zone atteinte pour éviter d'aggraver la lésion ou de propager l'infection. Lavez-vous les mains avant et après l'utilisation de la crème pour éviter toute propagation de l'infection.

Chez les adolescents âgés de 12 ans ou plus, la quantité à utiliser est la même que celle recommandée chez les adultes.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez d'appliquer la quantité prescrite de XERESE, vous devez le faire le plus tôt possible. Toutefois, s'il est presque l'heure d'appliquer la dose suivante, continuez d'utiliser la crème en suivant l'horaire habituel. N'utilisez pas une plus grande quantité de crème pour compenser la dose que vous avez oubliée.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, XERESE peut causer des effets secondaires qui n'affecteront toutefois pas toutes les personnes qui l'utilisent.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à XERESE sont : peau qui sèche ou qui pèle, picotements ou sensation de brûlure, rougeur de la peau, peau qui change de couleur là où la crème a été appliquée (changement de pigmentation), enflure, goût amer après l'application de XERESE. Si ces effets deviennent incommodants, contactez votre médecin.

Prévenez votre médecin si vous avez des effets secondaires qui vous incommodent ou qui ne disparaissent pas. Les effets secondaires mentionnés ci-dessus ne constituent pas la liste complète de tous les effets secondaires possibles de XERESE. Pour en savoir davantage, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet indésirable		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Réaction d'hyper-sensibilité (réaction allergique)	Enflure des tissus (bouche, gorge, lèvres, mains), rougeur de la peau, peau enflammée, irritée (dermatite de contact).			✓
Hypercortisolisme (absorption excessive d'hydrocortisone)	Faciès lunaire (visage rond, rouge et gonflé), bosse de bison (dépôt graisseux entre les épaules), gain de poids, faiblesse, douleurs dorsales, acné, soif.		✓	
Infection de la peau				✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet indésirable	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Changements de la vue		√	

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par XERESE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez XERESE hors de la portée et de la vue des enfants.
- XERESE doit être conservé à une température ambiante de 20 à 25 °C; des écarts sont permis entre 15 et 30 °C.
- Ne congelez pas le produit.
- Gardez le tube de XERESE hermétiquement fermé.
- N'utilisez pas la crème au-delà de la date de péremption.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>, ou en communiquant avec le promoteur :

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd., West
Laval, QC
Canada H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Ce dépliant a été préparé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 30 décembre 2020