

 30. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Virono, slimhindeklæbende resoribletter**

**0. D.SP.NR.**

 28068

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Virono

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 50 mg aciclovir.

Hjælpestof med kendt virkning: Lactose (spor af lactose afledt af mælkeproteinkoncentrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Slimhindeklæbende resoribletter

Hvide til let gullige tabletter på 8 mm med en afrundet side og en flad side med præget ”AL21”.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Virono er indiceret til behandling af recidiverende herpes labialis hos immunkompetente voksne med hyppige herpes-episoder (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

Enkeltdosis. Til anvendelse på tandkødet.

*Voksne*

Virono 50 mg, slimhindeklæbende resoriblet, bør kun appliceres en gang i den øvre del af gingiva (fossa canina).

Virono skal appliceres inden for en time efter starten på prodromale symptomer eller tegn (se pkt. 5.1). Virono kan appliceres samtidigt med indtagelse af mad- og drikkevarer.

*Pædiatrisk population*

Virono er kun indiceret til voksne. Der foreligger ingen data for børn.

Administration

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

* Virono skal appliceres inden for en time efter starten på prodromale symptomer eller tegn. Tabletten skal appliceres med en tør finger umiddelbart efter, at den er taget ud af blisterpakningen. Tabletten skal placeres i den øvre del af gingiva lige over fortanden (fossa canina) og holdes på plads med et let tryk over overlæben i 30 sekunder for at sikre adhæsion. Af bekvemmelighedshensyn bør den afrundede side placeres mod den øvre del af gingiva, men en hvilken som helst side af tabletten kan appliceres. Virono kan benyttes, hvis den sidder på indersiden af læben i stedet for gingiva. Patienter, der lider af mundtørhed, bør drikke et glas vand, før tabletten appliceres, for at fugte mundslimhinderne og dermed fremme adhæsion af tabletten.

Når først Virono er appliceret, bliver den siddende på plads og opløses gradvist i løbet af dagen.

Man kan spise og drikke normalt, mens Virono sidder på plads. Tabletten bør ikke suttes på, tygges eller synkes.

Undgå alle situationer, der kan påvirke adhæsion af tabletten:

* At berøre eller trykke på tabletten efter placeringen.
* At tygge tyggegummi.
* At børste tænder i løbet af behandlingsdagen.

Hvis Virono ikke klæber, eller hvis tabletten falder af inden for de første 6 timer, bør den samme tablet omgående placeres igen. Hvis tabletten ikke kan sættes fast igen, skal der påsættes en ny tablet.

Hvis Virono synkes inden for de første 6 timer, bør patienten drikke et glas vand og derefter applicere en ny tablet. Tabletten må kun erstattes én gang.

Hvis Virono falder ud, eller patienten kommer til at synke den efter 6 timer, må tabletten ikke erstattes.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for aciclovir eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Allergi over for mælk eller mælkederivater.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Utilsigtet indtagelse af Virono kan forekomme. Hvis Virono utilsigtet synkes, anbefales det at drikke et glas vand.

Der findes ingen erfaring med anvendelse af Virono til immunkompromitterede patienter. Virono bør ikke anvendes til immunkompromitterede patienter, da en øget risiko for resistens over for aciclovir ikke kan udelukkes.

Der er ikke påvist virkning af Virono, hvis tabletten først appliceres, når der er opstået vesikuløse læsioner. Derfor må Virono kun bruges, så snart de prodromale symptomer eller tegn forekommer.

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført interaktionsstudier med Virono. Aciclovir udskilles primært uændret i urinen via aktiv tubulær sekretion. Selv om plasmakoncentrationerne af aciclovir efter administration af Virono er lave, kan ethvert lægemiddel, der administreres samtidig, og som konkurrerer med denne mekanisme, øge aciclovirkoncentrationerne i plasma. På grund af den lave dosis og den lave systemiske eksponering for aciclovir efter applicering af Virono er det dog usandsynligt, at interaktion med andre lægemidler vil have nogen klinisk relevans.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen erfaring med virkningen af Virono slimhindeklæbende resoriblet på human kvindelig fertilitet. I et studie med 20 mandlige patienter med normale spermtal har oralt aciclovir administreret i doser på op til 1 g pr. dag i op til seks måneder ikke udvist nogen klinisk signifikant indvirkning på spermtal, -motilitet eller -morfologi.

Graviditet

Data fra anvendelse af aciclovir hos et stort antal gravide kvinder indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af aciclovir. Virono kan følgelig anvendes under graviditeten, hvis der er nødvendigt klinisk.

Amning

Begrænsede humane data viser, at aciclovir udskilles i human mælk efter systemisk administration. I betragtning af den forventede lave absorption af Virono, kan anvendelse af Virono overvejes under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Virono påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Sikkerhedsprofilen for Virono er baseret på 1 klinisk forsøg med 775 patienter, hvoraf 378 fik Virono. *Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed er angivet nedenfor* (meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke-almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme hyppighed er bivirkningerne opstillet efter, faldende alvorlighed. De hyppigst indberettede bivirkninger (ADR) er almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet.

|  |  |
| --- | --- |
| Bivirkning efter systemorganklasse | Hyppighed |
| Patienter med relaterede bivirkninger under studiet |  |
| **Nervesystemet** Hovedpine Svimmelhed | Almindelig\*Ikke almindelig |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  Smerter på applikationsstedet Irritation på applikationsstedet | Almindelig\*Ikke almindelig |
| **Mave-tarm-kanalen** Kvalme Aftøs stomatitis Gingival smerte | Ikke almindelig\*\*Ikke almindeligIkke almindelig |
| **Hud og subkutane væv**Erytem | Ikke almindelig |

\* Også almindelig i placebogruppen

\*\* Almindelig i placebogruppen

Formodede relaterede lokale bivirkninger er ikke-almindelige (<1 %) og omfatter smerter på applikationsstedet, irritation på applikationsstedet, aftøs stomatit og gingival smerte. Der forekom ingen seponering af Virono på grund af bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning](http://www.meldenbivirkning)

**4.9 Overdosering**

 Absorption af og systemisk eksponering for aciclovir efter applikation af Virono er minimal. Derfor er der næppe risiko for overdosering.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende, antivirale midler, nucleosider og nucleotider excl. revers transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AB01.

Virkningsmekanisme

Aciclovir er et antivirusmiddel, som er yderst aktivt in vitro mod Herpes Simplex Virus (HSV) type 1 og 2. Aciclovirs hæmmende aktivitet over for HSV1 og HSV2 er stærkt selektiv.

Efter at aciclovir er trængt ind i herpesinficerede celler, phosphoryleres det til det aktive stof aciclovirtriphosphat. Det første trin i denne proces afhænger af tilstedeværelsen af HSV-kodet thymidin-kinase. Enzymet thymidin-kinase (TK) i normale, uinficerede celler bruger ikke aciclovir effektivt som et substrat, og derfor er toksiciteten over for pattedyrsværtsceller lav. Aciclovir-triphosphat fungerer som hæmmer af og substrat for den herpes-specificerede DNA-polymerase og hindrer yderligere viral DNA-syntese uden at påvirke normale celleprocesser. Formindskelse af følsomheden over for aciclovir er meget sjælden hos immunkompetente patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

775 voksne patienter (378 i Virono-gruppen mod 397 i placebogruppen), som blev randomiseret og behandlet (771 ITT-population) med mindst 4 herpesepisoder inden for det seneste år (hvoraf 68,4 % havde ≥ 5 episoder) og med prodromale symptomer i mindst 50 % af de recidiverende episoder, deltog i et fase 3 randomiseret (Virono 50 mg ift. placebo), dobbeltblindet forsøg og skulle anvende deres behandling, så snart de første prodromale symptomer eller tegn viste sig. Resultaterne viste, at administration af en enkelt dosis Virono 50 mg, slimhindeklæbende resoriblet, signifikant reducerede i signifikant grad tiden til heling af den primære vesikulære læsion: Middel varighed var 5,03 dage i Virono-gruppen ift. 5,95 dage i placebogruppen i ITT (p = 0,002) og 7,0 dage ift. 7,6 dage i mITT (n = 521, p = 0,015). Virono signifikant øgede (p = 0,042) procentdelen af patienter, der ikke udviklede primære vesikulære læsioner (herpesepisoder ophørte ved de prodromale symptomer og/eller i det papuløse stadium) i Virono-gruppen (ITT, 34,9 %) ift. placebo (28,1 %). Desuden reducerede Virono signifikant den samlede varighed af herpesepisoden til 5,57 dage i Virono-gruppen ift. 6,38 dage i kontrolgruppen (p = 0,003). Varigheden af symptomerne (f.eks. smerte, snurren) (p = 0,0098) og symptomintensitet (p = 0,008) blev reduceret sammenlignet med kontrolgruppen. Endelig blev procentdelen af patienter med ikke-primære (n = 101) vesikulære læsioner signifikant reduceret i Virono-gruppen (ITT: 10,4 % ift. 15,7 %; p = 0,037).

I det pivotale studie applicerede 85 % af patienterne Virono inden for 1 time efter indtræden af prodromale symptomer. Der foreligger ingen data, der kan understøtte effekten af Virono, når det appliceres efter, at der er dannet vesikulære læsioner.

I studiet var varigheden af tablettens adhæsion mere end 6 timer hos 88,5 % af patienterne.

Sikkerheden var ikke anderledes i Virono-gruppen ift. kontrolgruppen.

Patienttilfredsheden var signifikant højere i Virono-gruppen (81,8 %) ift. placebogruppen (72,4 %, p = 0,002).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Virono i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af herpes simplex labialis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Biotilgængeligheden af aciclovir administreret oralt varierer mellem 15 og 30 %. Efter administration af aciclovir 200 mg tabletter er der observeret gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) på 0,350 ± 0,100 µg/ml og Tmax mellem 1 og 3 timer. Plasmaproteinbinding ligger i området 9 til 33 %. Det meste aciclovir udskilles uforandret i urinen.

Efter applicering af Virono 50 mg, slimhindeklæbende resoriblet, som enkeltdosis hos raske frivillige (n = 12) var den gennemsnitlige Cmax af aciclovir i plasma cirka 28 ng/ml. Cmax og AUC i plasma var henholdsvis cirka 10 gange og 8 gange lavere efter applicering af Virono 50 mg slimhindeklæbende resoriblet sammenlignet med oral administration af en 200 mg acyclovir-tablet. Cmax og Tmax fundet i spyt var henholdsvis 440.000 ng/ml and 7 timer.

Koncentrationer af aciclovir i spyt fra 56 patienter fra fase 3-studiet er i overensstemmelse med de koncentrationer, der er målt i raske frivillige

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Resultaterne fra en stor mængde mutagenicitetstest in vitro og in vivo tyder på, at aciclovir sandsynligvis ikke vil udgøre nogen genetisk fare for mennesker.

Aciclovir blev ikke fundet karcinogent ved langtidsstudier på rotter og mus.

Stort set reversible bivirkninger på spermatogenesen i forbindelse med generel toksicitet hos rotter og hunde er kun blevet indberettet ved doser af aciclovir, som langt overskrider det, der anvendes terapeutisk. Togenerationsstudier på mus afslørede ingen indvirkninger af (oralt administreret) aciclovir på fertiliteten.

Systemisk administration af aciclovir i internationalt godkendte standardtest medførte ingen embryotoksiske eller teratogene virkninger på kaniner, rotter og mus. Ved en ikke-standardtest på rotter blev der kun observeret føtale abnormiteter efter så høje subkutane doser, at der opstod maternel toksicitet. Den kliniske relevans af dette fund er usikker.

Lokale tolerancestudier (på hamsteres kindbensmucosa) viste ingen toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Hypromellose

Mælkeproteinkoncentrat med spor af lactose

Kolloidalt, vandfrit silica

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Alu/Alu-blisterpakninger med enhedsdoser i æsker med 1×1 eller 2×1 tabletter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Vectans Pharma

230 Bureaux de la Colline

92213 Saint-Cloud cedex

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49660

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 4. februar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. oktober 2023