

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Virono 50 mg muco-adhesieve buccale tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg aciclovir.

Hulpstof met bekend effect: lactose (sporen van lactose afkomstig van melkeiwitconcentraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Muco-adhesieve buccale tablet.

Witte tot lichtgele tabletten van 8 mm met een afgeronde zijde en een platte zijde met de inscriptie "AL21".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Virono is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van recidiverende herpes labialis bij immunocompetente volwassenen met frequente episodes van herpes (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Een enkele dosis. Gingivaal gebruik.

##### *Volwassenen*

Virono 50 mg muco-adhesieve buccale tablet moet slechts eenmaal worden aangebracht op het gebied van het bovenste tandvlees (fossa canina).

Virono moet binnen één uur na de eerste prodromale symptomen of tekenen worden aangebracht (zie rubriek 5.1). Virono kan gelijktijdig met de inname van voedsel en drank worden aangebracht.

##### *Pediatrische patiënten*

Virono is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen.

##### Wijze van toediening

##### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Virono moet binnen één uur na het optreden van prodromale symptomen of tekenen worden aangebracht. Onmiddellijk nadat de tablet uit de blisterverpakking is genomen, moet deze met een droge vinger worden aangebracht. De tablet moet op het bovenste tandvlees net boven de snijtand (fossa canina) worden geplaatst en op zijn plaats gehouden met lichte druk op de bovenlip gedurende 30 seconden om adhesie te garanderen. Voor het gemak moet de afgeronde zijde tegen het bovenste tandvlees worden geplaatst, hoewel beide zijden van de tablet kunnen worden aangebracht. Virono kan worden gebruikt als het tegen de binnenzijde van de lip kleeft in plaats van tegen het tandvlees. Patiënten die last hebben van een droge mond, moeten een glas water drinken voordat zij de tablet aanbrengen om de slijmvliezen van de mond te bevochtigen ter bevordering van adhesie van de tablet.

Na aanbrengen blijft Virono op zijn plaats en lost in de loop van de dag langzaam op. Eten en drinken kunnen zoals gebruikelijk plaatsvinden wanneer Virono op zijn plaats is aangebracht. Er mag niet op de tablet worden gezogen of gekauwd en de tablet mag niet worden doorgeslikt. Alle situaties die adhesie van de tablet zouden kunnen belemmeren, moeten worden vermeden:

- Aanraken van of drukken op de tablet die al op zijn plaats is aangebracht.
- Kauwgom kauwen.
- Tandenvoetsen gedurende de dag van behandeling.

Als Virono niet blijft kleven of loskomt binnen de eerste 6 uur, moet dezelfde tablet onmiddellijk opnieuw op zijn plaats worden aangebracht. Als de tablet niet opnieuw op zijn plaats kan worden aangebracht, moet een nieuwe tablet worden aangebracht.

Als Virono binnen de eerste 6 uur wordt doorgeslikt, moet de patiënt een glas water drinken en moet een nieuwe tablet worden aangebracht. De tablet mag slechts eenmaal worden vervangen.

Als Virono loskomt of per ongeluk wordt doorgeslikt wanneer 6 uren zijn verstreken, mag de tablet niet door een andere worden vervangen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Allergie voor melk of melkderivaten.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Per ongeluk inslikken van Virono kan voorkomen. Als Virono per ongeluk wordt doorgeslikt, wordt aanbevolen een glas water te drinken.

Er is geen ervaring met het gebruik van Virono bij immuungecompromiteerde patiënten. Virono mag niet worden gebruikt bij immuungecompromiteerde patiënten, omdat een verhoogd risico van resistentie tegen aciclovir niet kan worden uitgesloten.

De werkzaamheid van Virono bij aanbrengen wanneer zich vesiculaire laesies hebben gevormd, is niet aangetoond. Daarom mag Virono uitsluitend worden gebruikt zodra de prodromale symptomen of tekenen voorkomen.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Virono. Aciclovir wordt voornamelijk in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden via actieve tubulaire secretie. Hoewel plasmaconcentraties van aciclovir na toediening van Virono laag zijn, kunnen alle gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die met dit mechanisme concurreren, leiden tot hogere plasmaconcentraties van aciclovir. Vanwege de lage dosis en de geringe systemische blootstelling van aciclovir verkregen na aanbrengen van Virono is het echter onwaarschijnlijk dat interacties klinisch relevant zijn.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vruchtbaarheid

Er is geen ervaring over het effect van Virono muco-adhesieve buccale tablet op de vruchtbaarheid bij mensen. In een onderzoek met 20 mannelijke patiënten met een normaal aantal zaadcellen is gebleken dat oraal toegediend aciclovir bij doses van maximaal 1 g per dag gedurende maximaal zes maanden geen klinisch significant effect heeft op het aantal zaadcellen noch op de motiliteit of morfologie ervan.

#### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duidt erop dat aciclovir niet leidt tot misvormingen en niet foetaal/neonataal toxisch is. Daarom kan Virono tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

#### Borstvoeding

Beperkte gegevens bij mensen duiden erop dat aciclovir in de moedermelk terecht komt na systemische toediening. Vanwege de verwachte geringe absorptie van Virono kan gebruik van Virono worden overwogen in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Virono heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Het veiligheidsprofiel van Virono is gebaseerd op 1 klinisch onderzoek met 775 patiënten, van wie er 378 Virono kregen. Bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De meest gemelde bijwerkingen zijn algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen.

Bijwerking volgens systeem/orgaanklasse	Frequentie
<b>Patiënten met gerelateerde bijwerking tijdens het onderzoek</b>	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> Hoofdpijn Duizeligheid	Vaak* Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> Pijn op de aanbreningsplaats Irritatie op de toedieningsplaats	Vaak* Soms
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b> Nausea Aften (stomatitis aphthosa) Pijn aan tandvlees	Soms** Soms Soms
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Erytheem	Soms

\* Ook 'vaak' in de placebogroep; \*\* 'vaak' in de placebogroep

Lokale, vermoede, gerelateerde bijwerkingen komen soms voor ( $< 1\%$ ) en omvatten pijn op de aanbreningsplaats, irritatie op de toedieningsplaats, afters (stomatitis aphthosa) en pijn aan tandvlees. Stopzetting van de behandeling met Virono vanwege een bijwerking kwam niet voor.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

De absorptie van en systemische blootstelling aan aciclovir na aanbrengen van Virono zijn minimaal. Daarom is het risico van overdosering onwaarschijnlijk.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: direct werkende antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden excl. reversetranscriptaseremmers, ATC-code: J05AB01.

#### Werkingsmechanisme

Aciclovir is een antiviraal middel dat *in vitro* uitermate actief is tegen herpes-simplexvirus (HSV) type 1 en 2. De remmende activiteit van aciclovir voor HSV1 en HSV2 is in hoge mate selectief.

Na de toegang tot met herpes geïnfecteerde cellen wordt aciclovir gefosforyleerd tot de actieve stof aciclovir-trifosfaat. De eerste stap in dit proces is afhankelijk van de aanwezigheid van de HSV-gecodeerde thymidinekinase. Het enzym thymidinekinase (TK) van normale, niet-geïnfecteerde cellen gebruikt aciclovir niet op efficiënte wijze als een substraat, waardoor de toxiciteit van gastcellen van zoogdieren gering is. Aciclovir-trifosfaat werkt als een remmer van en substraat voor de herpesgespecificeerde DNA-polymerase, waardoor verdere virale DNA-synthese wordt voorkomen zonder invloed te hebben op de normale cellulaire processen. De afname van gevoeligheid voor aciclovir komt zeer zelden voor bij immuuncompetente patiënten.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

775 gerandomiseerde en behandelde volwassen patiënten (378 in de Virono-groep tegenover 397 in de placebogroep) (771 ITT-populatie) met ten minste 4 episodes van herpes in het voorafgaande jaar (van wie 68,4%  $\geq$  5 episodes had) en met prodromale symptomen bij ten minste 50% van de recidiverende episodes werden opgenomen in een gerandomiseerd (Virono 50 mg vs. placebo), dubbelblind fase 3-onderzoek en moesten hun behandeling aanbrengen zodra de eerste prodromale symptomen of tekenen zich voordeden. De resultaten toonden aan dat de toediening van een enkele dosis Virono 50 mg muco-adhesieve buccale tablet de tijd tot genezing van de primaire vesiculaire laesie op significante wijze verminderde: de mediane duur bedroeg 5,03 dagen in de Virono-groep vs. 5,95 dagen in de placebogroep bij ITT ( $p=0,002$ ) en 7,0 dagen vs. 7,6 dagen bij mITT ( $n=521$ ;  $p=0,015$ ). Virono verminderde op significante wijze ( $p=0,042$ ) het percentage patiënten die geen primaire vesiculaire laesies ontwikkelden (episodes met herpes stopten bij de prodromale symptomen en/of in de papulaire fase) in de Virono-groep (ITT; 34,9%) vs. placebo (28,1%). Bovendien verminderde Virono op significante wijze de totale duur van de episode met herpes tot 5,57 dagen in de Virono-groep vs. 6,38 dagen in de controlegroep ( $p=0,003$ ). De duur van de symptomen (bijv. pijn, tintelingen) ( $p=0,0098$ ) en de intensiteit van de symptomen ( $p=0,008$ ) waren verminderd in vergelijking met die bij de controlegroep. Tot slot was het percentage patiënten met niet-primaire ( $n=101$ ) vesiculaire laesies significant verlaagd in de Virono-groep (ITT: 10,4% vs. 15,7%;  $p=0,037$ ).

In het kernonderzoek bracht 85% van de patiënten Virono binnen 1 uur na de eerste prodromale symptomen aan. Er zijn geen gegevens die de werkzaamheid van Virono ondersteunen wanneer het wordt aangebracht nadat zich vesiculaire laesies hebben gevormd.

In het onderzoek bedroeg de duur van adhesie van de tablet meer dan 6 uur bij 88,5% van de patiënten.

De veiligheid verschilde niet tussen de Virono-groep en de controlegroep.

De tevredenheid van de patiënt lag significant hoger in de Virono-groep (81,8%) dan in de placebogroep (72,4%;  $p=0,002$ ).

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de verplichting uitgesteld om de resultaten van onderzoeken met Virono in een of meer subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van herpes simplex labialis in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend aciclovir is variabel, variërend van 15 tot 30%. Na toediening van aciclovir 200 mg tabletten zijn de gemiddelde piekplasmaconcentraties ( $C_{max}$ )

0,350 ± 0,100 µg/ml en wordt de T<sub>max</sub> na 1 tot 3 uur waargenomen. Binding aan plasma-eiwit ligt tussen 9 en 33%. Het grootste deel van aciclovir wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine.

Na aanbrengen van Virono 50 mg muco-adhesieve buccale tablet als enkelvoudige dosis bij gezonde vrijwilligers (n=12) was de gemiddelde C<sub>max</sub> van aciclovir in plasma ongeveer 28 ng/ml. De C<sub>max</sub> en de AUC in plasma waren respectievelijk ongeveer een factor 10 en factor 8 lager na aanbrengen van Virono 50 mg buccale tablet in vergelijking met orale toediening van een tablet met 200 mg aciclovir. De C<sub>max</sub> en de T<sub>max</sub> die werden verkregen in speeksel waren respectievelijk 440.000 ng/ml en 7 uur.

Concentraties van aciclovir in speeksel, verkregen bij 56 patiënten van het fase 3-onderzoek, komen overeen met de concentraties verkregen bij gezonde vrijwilligers.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De resultaten van een groot aantal *in vitro* en *in vivo* mutageniciteitstests duiden erop dat aciclovir waarschijnlijk geen genetisch risico inhoudt voor de mens.

In onderzoeken op lange termijn met ratten en muizen bleek aciclovir niet carcinogeen te zijn.

In grote mate omkeerbare nadelige effecten op de spermatogenese in verband met de algemene toxiciteit bij ratten en honden zijn uitsluitend gemeld bij doses van aciclovir die veel hoger waren dan de therapeutisch gebruikte doses. Onderzoeken bij twee generaties muizen toonden aan dat (oraal toegediend) aciclovir geen effect had op de vruchtbaarheid.

De systemische toediening van aciclovir in internationaal aanvaarde standaardtests leidden niet tot embryotoxische of teratogene effecten bij konijnen, ratten en muizen. In een niet-standaardtest bij ratten werden foetale afwijkingen alleen waargenomen na dermate hoge subcutane doses die leidden tot toxiciteit voor het moederdier. Het is niet bekend wat de klinische betekenis van deze bevindingen is.

Lokale tolerantieonderzoeken (op tandvlees van het jukbeen van de hamster) duiden niet op toxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Povidon K30  
Hypromellose 2208  
Melkeiwitconcentraat met sporen van lactose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alu/Alu eenheidsblisterverpakkingen in dozen van 1 × 1 of 2 × 1 tablet.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vectans Pharma  
230 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Frankrijk

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 133082

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 oktober 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**