

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Virono 50 mg, bukkaalitabletit, kiinnittyviä.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg asikloviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi (pieniä laktoosimääriä maitoproteiiniivisteestä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Bukkaalitabletti, kiinnittyvä

Valkoinen tai hieman kellertävä 8 mm:n tabletti, jonka toinen puoli on kupera ja toinen litteä, jossa on kaiverrus "AL21".

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Virono-valmiste on tarkoitettu uusiutuvan huuliherpeksen hoitoon immuunivasteeltaan normaaleilla aikuisilla, joilla on toistuvia herpesjaksoja (ksa. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Kerta-annos. Ikeniin.

##### *Aikuiset*

Virono 50 mg kiinnittyviä bukkaalitabletteja saa käyttää vain yhden kerran ylempien ikenien alueelle (canine fossaan).

Virono on asetettava paikalleen tunnin kuluessa ennakko-oireiden tai merkkien ilmaantumisesta (ks. kohta 5.1). Vironoa voidaan käyttää samanaikaisesti ruuan ja juoman nauttimisen kanssa.

##### *Pediatriset potilaat*

Virono on tarkoitettu vain aikuisille. Tietoja lasten hoidossa ei ole saatavilla.

##### Antotapa

##### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Virono on asetettava paikalleen tunnin kuluessa ennakko-oireiden tai merkkien ilmaantumisesta. Tabletti on asetettava kuivalla sormella välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu läpipainopakkauksesta. Tabletti asetetaan yläikeneen, aivan etuhampaan yläpuolelle (kulmahammakuoppaan) ja pidetään paikallaan painamalla ylähuulen ulkopuolta kevyesti 30 sekunnin ajan niin että tabletti kiinnittyy. Mukavuuden vuoksi aseta tabletin kupera puoli yläikeneen, mutta kumpikin tabletin puoli voidaan asettaa. Virono-tablettia voidaan käyttää, jos se kiinnittyy huulen

sisäpuolelle ikenen sijasta. Suun kuivumisesta kärsivien potilaiden on syytä juoda lasi vettä ennen tabletin asettamista suun limakalvojen kostuttamiseksi, jotta tabletti kiinnittyisi helpommin.

Kun Virono on asetettu, se pysyy paikallaan ja liukenee vähitellen päivän kuluessa.

Syödä ja juoda voi normaalisti, kun Virono on paikallaan. Tablettia ei pidä imeskellä, pureskella tai niellä.

Vältä kaikkia tilanteita, jotka voivat heikentää tabletin pysymistä paikallaan:

- paikalleen asetetun tabletin koskettaminen tai painaminen
- purukumin käyttö
- hampaiden harjaaminen hoitovuorokauden aikana.

Jos Virono ei tartu tai putoaa pois ensimmäisen kuuden tunnin aikana, sama tabletti tulee asettaa paikalleen välittömästi uudestaan. Jos tablettia ei voi asettaa uudestaan, uusi tabletti tulee asettaa.

Jos Virono nielläään ensimmäisen kuuden tunnin aikana, potilaan on juotava lasillinen vettä ja asetettava uusi tabletti paikalleen. Tabletin saa korvata uudella vain kerran.

Jos Virono putoaa tai tabletti nielläään vahingossa kuuden tunnin jälkeen, uutta tablettia ei saa asettaa.

### **4.3 Vasta-aineet**

Yliherkkyys asikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Allergisuus maidolle tai maidon johdannaisille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tahaton Virono-tablettien nieleminen voi tapahtua. Jos Virono-tabletti nielläään vahingossa, on suositeltavaa juoda lasi vettä.

Virono-tablettien käytöstä immuunipuutteisilla potilailla ei ole kokemusta. Virono-tabletteja ei tule käyttää immuunipuutteisilla potilailla, sillä lisääntyntä asikloviiriresistenssin vaaraa ei voida sulkea pois.

Vironon tehoa ei ole todistettu, kun se on asetettu paikalleen sen jälkeen, kun rakkulaiset leesiot ovat jo muodostuneet. Siksi Virono on asetettava paikalleen välittömästi ennako-oireiden tai merkkien ilmaannuttua.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi kuten galaktosemia, tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu Virono-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa. Asikloviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Vaikka asikloviirin pitoisuudet plasmassa ovat Virono-valmisteen antamisen jälkeen alhaisia, mikä tahansa samanaikaisesti annettu lääkevalmiste, joka kilpailee tämän mekanismin kanssa, saattaa nostaa asikloviirin pitoisuutta plasmassa. Koska Virono-valmisteen asettamisen jälkeen saatu annos on pieni ja asikloviirin

systeminen altistus vähäinen, yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kuitenkaan kliinistä merkitystä.

#### 4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisyys

Kiinnittyvän Virono-bukkaalitabletin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole kokemusta. Tutkimuksessa, johon osallistui 20 miestä, joilla oli normaali siittiöiden määrä, todettiin, että suun kautta enintään 1 g annoksina vuorokaudessa enintään kuuden kuukauden ajan annetulla asikloviirilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

##### Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan tai neonataaliseen toksisuuteen raskaana olevilla naisilla. Virono-valmistetta voidaan siis käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

##### Imetys

Niukat tiedot ihmisillä tehdyistä tutkimuksista osoittavat, että asikloviiri kulkeutuu äidinmaitoon systeemisen annon jälkeen. Kun otetaan huomioon Virono-valmisteen oletettu vähäinen imeytyminen, Virono-valmisteen käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Virono ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Virono-valmisteen turvallisuusprofiili perustuu yhteen kliiniseen tutkimukseen, johon osallistui 775 potilasta. Näistä 775 potilaasta 378 sai Virono-valmistetta. Haittatapahtumat elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden perusteella on lueteltu alla (hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); Melko harvinainen ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset luetellaan esiintyvyyssryhmissä vakavuudeltaan laskevassa järjestyksessä. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat.

Haittavaikutus elinjärjestelmän mukaan	Esiintyvyyt
<b>Potilaat, joilla oli jokin lääkkeeseen liittyvä haittavaikutus tutkimuksen aikana</b>	
<b>Hermosto</b> Päänsärky Huimaus	Yleinen* Melko harvinainen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Annostuspaikan kipu Annostuspaikan ärsytys	Yleinen* Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b> Pahoinvointi Aftainen suutulehdus Kipu ikenissä	Melko harvinainen** Melko harvinainen Melko harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b> Punoitus	Melko harvinainen

\* Yleinen myös lume-ryhmässä; \*\* Yleinen lumeryhmässä

Oletetut lääkkeeseen liittyvät paikalliset haittavaikutukset ovat harvinaisia (<1 %) ja niitä ovat annostuspaikan kipu, aftainen suutulehdus ja kipu ikenissä. Virono-hoidon lopettamista haittavaikutuksen vuoksi ei esiintynyt.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Asikloviirin imeytyminen ja systeeminen altistus Virono-valmisteen paikalleen asettamisen jälkeen on erittäin vähäistä. Sen vuoksi yliannostuksen vaara on epätodennäköinen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB01.

#### Vaikutusmekanismi

Asikloviiri on virukseen vaikuttava lääkeaine, joka tehoaa erittäin hyvin *in vitro* herpes simplex-viruksen (HSV) tyyppiä 1 ja 2 vastaan. Asikloviiri estää HSV1- ja HSV2-virusia hyvin selektiivisesti. Päästyään herpesin infektoimisiin soluihin asikloviiri fosforyloituu aktiiviseksi asikloviirifosfaattiyhdisteeksi. Tämän prosessin ensimmäinen vaihe on riippuvainen HSV:n koodaaman tymidiinikinaasin esiintymisestä. Normaaliin infektoitumattomien solujen tymidiinikinaasientsyymi ei käytä asikloviiriä tehokkaasti substraattina, joten nisäkässolujen toksisuus on matala. Asikloviirifosfaatti toimii herpes-spesifisen DNA-polymeraasin estäjänä ja substraattina, estäen viruksen DNA-synteesiä vaikuttamatta solun normaaleihin prosesseihin. Asikloviiriherkkyyden alentuminen on hyvin harvinaista immuunijärjestelmältään normaalilla potilaalla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

775 aikuispotilasta (378 Virono-ryhmässä ja 397 lumeryhmässä), jotka satunnaistettiin, joilla oli vähintään 4 hoidettua herpes-episodia edellisenä vuonna (joista 68,4 prosentilla oli  $\geq 5$  episodia) ja joilla ainakin 50 prosenttiin uusiutuvista episodeista kuului ennakko-oireita (ITT-populaatio 771), otettiin mukaan faasin 3 satunnaistettuun (Virono 50 mg verrattuna plaseboon) kaksoissokkotutkimukseen. Potilaiden oli käytettävä lääkettä heti kun ensimmäiset ennakko-oireet ja merkit ilmaantuivat. Tulokset osoittivat, että Virono 50 mg kiinnittyvä bukkaalitabletti lyhensi merkittävästi primaarisen rakkulaisen leesio paranemiseen kulunutta aikaa: mediaanikesto oli 5,03 vuorokautta Virono-ryhmässä verrattuna plaseboryhmän 5,95 vuorokautteen ITT-populaatiossa ( $p = 0,002$ ) ja 7,0 vuorokautta verrattuna 7,6 vuorokautteen mITT-populaatiossa ( $n = 521$ ,  $p = 0,015$ ). Virono käyttäminen kerta-annoksena lisäsi merkittävästi ( $p = 0,042$ ) niiden potilaiden lukumäärää, joille ei tullut primaarisia rakkulaisia leesioita (herpes-episodit keskeytyivät ennakko-oireiden esiintymisen vaiheessa ja/tai papulaarisessa vaiheessa) Virono-ryhmässä (ITT, 34,9 %) verrattuna plaseboon (28,1 %). Lisäksi Virono lyhensi merkittävästi herpes-episodin kokonaiskestoa: Virono-ryhmässä se oli 5,57 vuorokautta verrattuna kontrolliryhmän 6,38 vuorokautteen ( $p = 0,003$ ). Oireiden (esim. kipu, pistely) ( $p = 0,0098$ ) kesto ja oireiden voimakkuus

( $p = 0,008$ ) vähenivät kontrolliryhmään verrattuna. Lisäksi niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli ei-primäärisiä ( $n = 101$ ) rakkulaisia leesioita väheni merkitsevästi Virono-ryhmässä (ITT: 10,4 % vs 15,7 %;  $p = 0,037$ ).

Päätutkimuksessa 85 % potilaista käytti Virono-valmistetta 1 tunnin kuluessa ennakko-oireiden alkamisesta. Tietoja Virono-valmisteen tehoamisesta silloin, kun sitä on käytetty rakkulaisten leesioiden muodostuttua, ei ole.

Tutkimuksessa tabletin kiinnittymisen kesto oli pitempi kuin 6 tuntia 88,5 prosentilla potilaista.

Turvallisuudessa ei ollut eroja Virono-ryhmän ja kontrolliryhmän välillä.

Potilastyytyväisyys oli merkitsevästi suurempi Virono-ryhmässä (81,8 %) kuin plaseboryhmässä (72,4 %,  $p = 0,002$ ).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vironon käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän herpes simplex labialiksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annetun asikloviirin hyötyosuus vaihtelee välillä 15 - 30 %. Asikloviiri 200 mg tablettien antamisen jälkeen keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) ovat  $0,350 \pm 0,100 \mu\text{g/ml}$  ja  $T_{max}$  havaitaan 1 ja 3 tunnin välillä. Sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee välillä 9 - 33 %. Suurin osa asikloviirista poistuu muuttumattomana virtsan mukana.

Sen jälkeen kun Virono 50 mg kiinnittyvä bukkaalitabletti asetettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille ( $n = 12$ ), asikloviirin keskimääräinen  $C_{max}$  plasmassa oli noin 28 ng/ml. Plasman  $C_{max}$  oli noin 10 kertaa alhaisempi ja AUC noin 8 kertaa alhaisempi Virono 50 mg kiinnittyvä bukkaalisen tabletin asettamisen jälkeen verrattuna 200 mg:n asikloviiritabletin ottamiseen suun kautta. Syljessä mitattu  $C_{max}$  oli 440 000 ng/ml ja  $T_{max}$  7 tuntia.

Asikloviirin pitoisuus syljessä 56 potilaalla faasin 3 tutkimuksessa on yhdenmukainen ja heijastaa terveiltä vapaaehtoisilta mitattuja pitoisuuksia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Monien *in vitro* ja *in vivo* tehtyjen mutageenisuustestien tulokset osoittavat, että asikloviiri ei todennäköisesti aiheuta geneettistä vaaraa ihmiselle.

Pitkäaikaisissa rotta- ja hiirikokeissa asikloviirin ei ole todettu olevan karsinogeeninen.

Rotilla ja koirilla on raportoitu enimmäkseen reversiibeilejä hättävää vaikutuksia spermantuotantoon kokonaistoksisuuteen liittyen vain hoitoannoksia paljon suuremmilla asikloviiriannoksilla. Hiirillä tehdyissä kahden sukupolven kokeissa ei todettu (suun kautta annetulla) asikloviirilla mitään vaikutusta hedelmällisyyteen.

Asikloviirin systeeminen antaminen kansainvälisesti hyväksytyissä vakiotesteissä ei aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kaniineilla, rotilla eikä hiirillä. Rotilla tehdyissä muissa kuin vakiotesteissä sikiöepämuodostumia havaittiin vasta, kun subkutaanisesti annokset olivat niin suuria, että ne aiheuttivat emolle toksisuutta. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

(Hamsterin poskien limakalvoissa tehdyissä) paikallista siedettävyyttä koskeneissa tutkimuksissa ei ilmennyt toksisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni  
Hypromelloosi  
Maitoproteiiniiviste, jossa on pieniä laktoosimääriä  
Kolloidinen vedetön pioksidi  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiini-kerta-annosläpipainopakkaukset 1x1 tai 2x1 tabletin pahvikoteloissa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vectans Pharma  
230 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud cedex – Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

30235

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.04.2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.12.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.01.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Virono 50 mg buckaltabletter, häftande

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt: laktos (spår av laktos från mjölkproteinkoncentrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Buckaltablett, Häftande.

Vita till svagt gula tabletter på 8 mm med en rundad sida och en platt sida där ”AL21” är graverat.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Virono är avsett för behandling av återkommande herpes labialis hos vuxna med normalt immunförsvar med frekventa herpesepisoder (Se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Engångsdos. Användning på tandköttet.

##### *Vuxna*

Virono 50 mg häftande buckaltablett ska appliceras en gång på den övre delen av tandköttet (fossa canina).

Virono ska appliceras inom en timme efter att de prodromala symtomen eller tecknen uppkommit (se avsnitt 5.1). Virono kan appliceras samtidigt med intag av mat och dryck.

##### *Pediatrisk population*

Virono är endast avsett för vuxna. Inga data är tillgängliga för barn.

##### Administreringsätt

##### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Virono ska appliceras inom en timme efter det att prodromala symptom eller tecken har uppkommit. Tabletten ska placeras med ett torrt finger omedelbart efter att det har tagits ut ur blisterförpackningen. Tabletten ska placeras på tandköttet i överkäken precis ovanför framtanden (fossa canina) och hållas på plats med ett lätt tryck på överläppen i 30 sekunder för att säkerställa vidhäftning. Det går att

placera tablett med båda sidorna mot tandköttet i överkäken men det är behagligare att placera den rundade sidan mot tandköttet i överkäken. Det går att använda Virono om den fastnar på insidan av läppen istället för tandköttet. Patienter som lider av muntorrhet bör dricka ett glas vatten innan de placerar tablett för att fukta munslemhinnorna och främja vidhäftning av tablett.

Väl på plats sitter Virono kvar och löser gradvis upp sig under dagen.

Det går att äta och dricka på normalt sätt när Virono sitter på plats. Tabletterna får inte sugas på, tuggas eller sväljas.

Undvik alla situationer som kan hindra vidhäftning av tablett t.ex.:

- Röra vid eller trycka på en redan placerad tablett.
- Tugga tuggummi.
- Borsta tänderna under behandlingsdagen.

Om Virono inte fäster eller lossnar inom de 6 första timmarna bör man omedelbart sätta in samma tablett på nytt. Om det inte går att sätta tillbaka tablett på nytt bör man sätta in en ny tablett.

Om patienten sväljer Virono under de första 6 timmarna måste patienten dricka ett glas vatten och sätta in en ny tablett. Tablett ska bara ersättas en gång.

Om Virono lossnar eller sväljs av misstag efter 6 timmar ska tablett inte ersättas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Allergi mot mjölk eller mjölkderivat.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Oavsiktligt intag av Virono kan förekomma. Om man oavsiktligt sväljer Virono är det lämpligt att dricka ett glas vatten.

Det finns ingen erfarenhet av att använda Virono på patienter med nedsatt immunförsvar. Använd inte Virono på patienter med nedsatt immunförsvar, eftersom det inte går att utesluta en ökad risk för resistens mot aciklovir.

Effekt av Virono när tablett appliceras när det väl har bildats vesikulära lesioner har inte visats. Därför ska Virono endast användas så snart de prodromala symtomen eller tecknen uppkommer.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, till exempel galaktosemi eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det finns inga utförda interaktionsstudier med Virono. Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv tubulär sekretion. Även om plasmakoncentrationerna av aciklovir är låga efter administrering av Virono, kan eventuella läkemedel som administreras samtidigt och som konkurrerar om samma mekanism öka plasmakoncentrationen av aciklovir. På grund av den låga dosen och den låga systemiska exponeringen av aciklovir efter applicering av Virono, är det dock osannolikt att interaktionerna är av klinisk betydelse.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertilitet



Det finns ingen erfarenhet av effekten av Virono häftande buckaltablett på kvinnors fertilitet. I en studie med 20 manliga patienter med normalt spermieantal visades aciklovir, som administrerades oralt i doser om upp till 1 g om dagen i upp till sex månader, inte ha någon kliniskt signifikant effekt på spermernas antal, motilitet eller morfologi.

#### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor visar på att aciklovir inte har någon teratogen toxicitet eller fetal/neonatal toxicitet. Man kan följaktligen använda Virono under graviditet om kliniskt behov föreligger.

#### Amning

Begränsade data från människor visar att aciklovir går över i bröstmjölk efter systemisk administrering. Eftersom man förväntar att låg absorbering av Virono kan man överväga användning av Virono under amning.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Virono har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.9 Biverkningar

Vironos säkerhetsprofil baseras på 1 klinisk prövning med 775 patienter varav 378 fick Virono. Biverkningarna efter systemorganklass och frekvens räknas upp nedan (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)).

Inom varje frekvensklass presenteras biverkningarna i fallande svårighetsgrad. De vanligaste rapporterade biverkningarna är allmänna symtom och symtom vid administreringsstället.

Biverkning per systemorganklass.	Frekvens
<b>Patienter med eventuellt relaterade biverkning under studien</b>	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Huvudvärk Yrsel	Vanliga* Mindre vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Smärta på appliceringsstället Irritation på appliceringsstället	Vanliga* Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b> Illamående Aftös stomatit Smärta i tandköttet	Mindre vanliga** Mindre vanliga Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Erytem	Mindre vanliga

\* Även vanliga i placebogruppen. \*\* Vanliga i placebogruppen.

Lokala misstänkta relaterade biverkningar är mindre vanliga ( $< 1\%$ ) och innefattar smärta vid appliceringsstället, irritation vid appliceringsstället, aftös stomatit och smärta i tandköttet. Inget fall av avbrott av Vironobehandlingen på grund av biverkningar inträffade.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

[eller](#)

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Absorption och systemisk exponering efter insättning av Virono är minimala. Risken för överdosering är därför osannolik.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande; Nukleosider och nukleotider, ATC-kod: J05AB01.

#### Verkningsmekanism

Aciklovir är ett antiviralt läkemedel som är mycket aktivt in vitro mot Herpes simplex-virus (HSV) typ 1 och 2. Aciklovir hämmar HSV1 och HSV2 mycket specifikt.

Då det trängts in i herpesinfekterade celler, fosforyleras aciklovir till den aktiva föreningen aciklovirtrifosfat. Det första steget i denna process beror på förekomsten av det HSV-kodade tymidinkinaset. Enzymet tymidinkinas (TK) i normala, oinfekterade celler använder inte aciklovir som substrat på ett effektivt sätt och toxicitet för mammalievärdcellerna är därför låg. Aciklovirtrifosfat fungerar som hämmare och är substrat till det herpes-specifierade DNA-polymeraset och hindrar vidare syntes av viralt DNA utan att påverka normala processer i cellen. Minskad känslighet för aciklovir är mycket sällsynt hos personer med normalt immunförsvar.

#### Klinisk effekt och säkerhet

775 vuxna patienter (378 i Virono-gruppen mot 397 i placebogruppen) som haft minst 4 herpesepisoder under det senaste året (varav 68,5 % hade  $\geq 5$  episoder) med prodromala symtom vid minst 50 % av de återkommande episoderna randomiserades och behandlades (771 i ITT-populationen) och inkluderades i en fas 3, randomiserad (Virono 50 mg vs placebo), dubbelblind prövning och skulle sätta in behandlingen så snart de första prodromala symtomen eller tecknen uppkom. Resultaten visade att administrering av en singeldos Virono 50 mg häftande buckaltablett minskade läkningstiden för den primära vesikulära lesionen signifikant: medianen av varaktigheten var 5,03 dagar i Vironogruppen jämfört med 5,95 dagar i placebogruppen i ITT-populationen ( $p = 0,002$ ) och 7,0 dagar jämfört med 7,6 dagar i mITT-populationen ( $n = 521$ ,  $p = 0,015$ ). Virono

signifikant ökade ( $p = 0,042$ ) procentandelen patienter som inte utvecklade primära vesikulära lesioner (herpesepisoden avbröts vid prodromala symtom och/eller i papillärstadiet) i Vironogruppen (ITT, 34,9 %) jämfört med placebo (28,1 %). Dessutom minskade överlag Virono herpesepisodens varaktighet till 5,57 dagar i Vironogruppen jämfört med 6,38 dagar i kontrollgruppen ( $p = 0,003$ ). Varaktigheten för symtomen (t.ex. smärta, ilningar) ( $p = 0,0098$ ) och symtomens intensitet ( $p = 0,008$ ) minskade jämfört med kontrollgruppen. Slutligen minskade procentandelen patienter med icke-primära ( $n = 101$ ) vesikulära lesioner signifikant i Vironogruppen (ITT: 10,4 % jämfört med 15,7 %;  $p = 0,037$ ).

I pivotstudien satte 85 % av patienterna in Virono inom 1 timme efter det att de prodromala symtomen uppkommit. Det finns inga data som påvisar effekt av Virono som sätts in när vesikulära lesioner har bildats. I studien var tablettens vidhäftningstid längre än 6 timmar hos 88,5 % av patienterna.

Säkerheten skilde sig inte åt i Vironogruppen och kontrollgruppen.

Patienternas tillfredsställelse var signifikant högre i Vironogruppen (81,8 %) jämfört med placebogruppen (72,4 %,  $p=0,002$ ).

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Virono för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av herpes simplex labialis (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Biotillgängligheten för aciklovir som administreras oralt varierar från 15 till 30 %. Efter administrering av tablett med aciklovir 200 mg, var medianen av plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ )  $0,350 \pm 0,100 \mu\text{g/mL}$ , och  $T_{max}$  observerades mellan 1 och 3 timmar. Plasmaproteinbindningen är i intervallet 9 till 33 %. Huvuddelen av aciklovir elimineras oförändrat i urin.

Efter applicering av Virono 50 mg häftande buckablett som singeldos till friska frivilliga ( $n = 12$ ), var det genomsnittliga  $C_{max}$ -värdet för aciklovir i plasma ungefär 28 ng/l.  $C_{max}$  och AUC i plasma var ungefär 10 respektive 8 gånger lägre efter insättning av Virono 50 mg häftande buckablett jämfört med oral administrering av en 200 mg aciklovirtablett.  $C_{max}$  och  $T_{max}$  som erhöles i saliv var 440 000 ng/ml respektive 7 timmar.

Koncentrationerna av aciklovir i saliv som erhöles hos 56 patienter från fas 3-studien är enhetliga med de som erhöles hos friska frivilliga försökspersoner.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Resultaten från ett brett spann av mutagenicitetstester in vitro och in vivo visar att det är osannolikt att aciklovir skulle utgöra en genetisk risk för människa.

Aciklovir har inte visat sig vara cancerframkallande i långtidsstudier i råtta och mus.

I huvudsak reversibla biverkningar på spermabildning kopplat till allmäntoxicitet hos råtta och hund har endast rapporterats vid aciklovirdoser som är mycket högre än de som används terapeutiskt. Tvågenerationsstudier på mus visade ingen påverkan på fertiliteten från (oralt administrerad) aciklovir.

Systemisk administrering av aciklovir vid internationellt godkända standardtester orsakade inga embryotoxiska eller teratogena effekter på kanin, råtta och mus. I ett icke-standardtest på råtta, observerades endast fostermissbildningar efter subkutana doser som var så höga att de orsakade toxicitet hos modern. Den kliniska relevansen av dessa fynd är osäker.

Lokala toleransstudier (på kindslemhinnorna hos hamster) visade ingen toxicitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin  
Povidon  
Hypromellos  
Mjölkproteinkoncentrat med spår av laktos.  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.6 Förpackningstyp och innehåll**

Alu/Alu enhetsdosblisterförpackning i kartonger med 1x1 eller 2x1 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vectans Pharma  
230 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud  
Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

30235

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11.04.2013 Datum för den senaste förnyelsen: 2017-12-18

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.01.2024