RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 27/11/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VIRPAX 50 mg, comprimé buccogingival muco adhésif

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg d'aciclovir.

Excipient à effet notoire : lactose (traces de lactose dérivés de concentré de protéines de lait).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé buccogingival muco-adhésif.

Comprimé blanc à jaunâtre de 8 mm avec une face arrondie et une face plane avec la mention gravée «AL21».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Virpax est indiqué dans le traitement des récurrences de l'herpès labial chez l'adulte immunocompétent ayant de fréquentes poussées d'herpès (voir la rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose unique. Administration gingivale.

Adultes

Virpax 50 mg comprimé buccogingival muco-adhésif ne doit être appliqué qu'une seule fois dans la fosse canine de la gencive supérieure, au-dessus des incisives.

Virpax doit être appliqué dans l'heure suivant l'apparition des symptômes et signes prodromaux (voir la rubrique 5.1). Virpax peut être appliqué simultanément avec la prise d'aliments et de boissons.

Utilisation dans la population pédiatrique

Virpax est uniquement indiqué chez les adultes. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Virpax doit être appliqué dans l'heure suivant l'apparition de tous symptômes et signes prodromaux. Le comprimé doit être appliqué avec un doigt sec immédiatement après avoir été sorti de la plaquette. Le comprimé doit être placé contre la gencive supérieure juste au-dessus d'une incisive (fosse canine) et maintenu en place avec une légère pression sur la lèvre supérieure pendant 30 secondes pour garantir l'adhérence. Pour des questions de confort, la face arrondie doit être placée contre la gencive supérieure, mais les deux côtés du comprimé peuvent être appliqués. Virpax peut aussi être appliqué à l'intérieur de la lèvre s'il colle à cet endroit plutôt que contre la gencive. Les patients souffrant de sècheresse buccale doivent boire un verre d'eau avant d'appliquer le comprimé afin d'humidifier la muqueuse buccale et ainsi favoriser l'adhérence du comprimé.

Une fois appliqué, Virpax reste en position et se dissout progressivement au cours de la journée.

Les aliments et les boissons peuvent être consommés normalement quand Virpax est en place. Le comprimé ne doit pas être sucé, mâché ou avalé.

Toutes les situations pouvant interférer avec l'adhérence du comprimé doivent être évitées :

- Toucher ou appuyer sur le comprimé déjà en place.

- Mâcher un chewing-gum.
- Brosser les dents pendant la journée du traitement.

Si Virpax n'adhère pas ou tombe dans les 6 premières heures suivant l'application, le même comprimé doit être remis en place immédiatement. Si le comprimé ne peut être remis en place, un nouveau comprimé doit être appliqué.

Si Virpax est avalé dans les 6 premières heures, le patient doit boire un verre d'eau et un nouveau comprimé doit être appliqué. Le comprimé ne doit être remplacé qu'une seule fois.

Si le comprimé Virpax tombe ou est avalé accidentellement au bout de 6 heures, il ne doit pas être remplacé.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'aciclovir ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité au lait ou produits dérivés.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'ingestion accidentelle de Virpax peut survenir. Si Virpax est avalé accidentellement, il est recommandé de boire un verre d'eau.

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de Virpax chez des patients immunodéprimés. Virpax ne doit pas être utilisé chez des patients immunodéprimés, car un risque d'augmentation de la résistance à l'aciclovir ne peut être exclu.

L'efficacité de Virpax lorsqu'il est appliqué après la formation des lésions vésiculaires n'a pas été démontrée. En conséquence, Virpax doit uniquement être utilisé dès l'apparition des symptômes ou signes prodromaux.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le Virpax. L'aciclovir est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire active. Bien que les concentrations plasmatiques d'aciclovir après application de Virpax soient faibles, tout médicament administré concomitamment qui inhibe ce mécanisme d'élimination risque d'augmenter les concentrations plasmatiques d'aciclovir. Cependant, étant donné la faible dose et la faible exposition systémique d'aciclovir obtenue après l'application de Virpax, il est peu probable que les interactions soient cliniquement significatives.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de grossesses n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'aciclovir. Par conséquent, Virpax peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Il existe des données limitées chez l'Homme qui indique que l'aciclovir passe dans le lait maternel après une administration systémique. Comme il est attendu une absorption faible de Virpax, l'utilisation de Virpax peut être envisagée au cours de l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de Virpax comprimé buccogingival muco-adhésif sur la fertilité de la femme. Au cours d'une étude menée sur 20 patients masculins ayant une numération de spermatozoïdes normale, l'administration d'aciclovir par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 g par jour pendant une durée de six mois maximum n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur la numération de spermatozoïdes, leur motilité ou leur morphologie.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Virpax n'altère pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La sécurité de Virpax a été établie sur la base d'un essai clinique de 775 patients dont 378 avaient reçu Virpax. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe classe et par fréquence (très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) ; rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des troubles généraux et des anomalies au site d'administration.

Effet indésirable par système organe classe	**Fréquence**
Affections du système nerveux	
Maux de tête	Fréquent*
Vertiges	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Douleur au point d'application	Fréquent*
Irritation au point d'application	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausée	Peu fréquent **
Stomatite aphteuse	Peu fréquent
Douleur gingivale	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Érythème	Peu fréquent

*** Également fréquent dans le groupe placebo ; ** Fréquent dans le groupe placebo**

Les effets indésirables suspectés d'être liés à l'application de Virpax sont peu fréquents (< 1 %) et incluent la douleur au point d'application, l'irritation au point d'application, la stomatite aphteuse et la douleur gingivale. L'application de Virpax n'a pas été interrompue en raison d'effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

L'absorption d'aciclovir et l'exposition systémique après l'application de Virpax sont réduites. Par conséquent, le risque de surdosage est improbable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à action directe – nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus, code ATC : J05AB01.

Mécanisme d'action

L'aciclovir est un antiviral qui est très actif in vitro contre le virus Herpès Simplex (HSV) types 1 et 2. L'activité d'inhibition de l'aciclovir pour HSV1 et HSV2 est hautement sélective.

Après avoir pénétré dans les cellules infectées par l'herpès, l'aciclovir est phosphorylé pour devenir le composé actif aciclovir triphosphate. La première étape de ce processus dépend de la présence de la thymidine kinase de l'HSV. L'enzyme thymidine kinase (TK) de cellules normales, non infectées, n'utilise pas l'aciclovir comme substrat, par

conséquent la toxicité vis-à-vis des cellules hôtes de mammifères est faible. L'aciclovir triphosphate agit comme inhibiteur et comme substrat de l'ADN polymérase de l'herpès, bloquant la synthèse ultérieure de l'ADN viral sans affecter les processus cellulaires normaux. La diminution de la sensibilité à l'aciclovir est très rare chez le patient immunocompétent.

Efficacité et sécurité clinique

Dans un essai de phase 3 randomisé (Virpax 50 mg comparé à un placebo), en double insu, ont été inclus 775 patients adultes (378 dans le groupe Virpax contre 397 dans le groupe placebo) randomisés et traités (population ITT = 771) ayant au moins 4 épisodes d'herpès au cours de l'année précédente (dont 68,4 % avec ? 5 épisodes), avec des symptômes prodromaux dans au moins 50 % des épisodes récurrents. Les patients devaient appliquer Virpax dès la survenue des premiers symptômes ou signes prodromaux. Les résultats ont indiqué que l'administration d'une dose unique de Virpax 50 mg comprimé buccogingival muco-adhésif réduisait de façon significative la durée de guérison de la lésion vésiculaire primaire : la durée moyenne était de 5,03 jours dans le groupe Virpax contre 5,95 jours dans le groupe en ITT (p = 0,002) et 7,0 jours contre 7,6 jours en mITT (n = 521, p = 0,015). Virpax a significativement augmenté (p = 0,042) le pourcentage de patients n'ayant pas développé de lésions vésiculaires primaires (épisodes d'herpès stoppés au stade des symptômes prodromaux ou au stade papuleux) dans le groupe Virpax (ITT, 34,9 %) par rapport au placebo (28,1 %). En outre, Virpax a significativement réduit la durée totale de l'épisode d'herpès à 5,57 jours dans le groupe Virpax versus 6,38 jours dans le groupe témoin (p = 0,003). La durée des symptômes (c'est-à-dire douleur, picotements) (p = 0,0098) et l'intensité des symptômes (p = 0,008) ont été réduites par rapport au groupe témoin. Enfin, le pourcentage de patients présentant des lésions vésiculaires non primaires (n = 101) a été significativement réduit dans le groupe Virpax (ITT : 10,4 % versus 15,7 % ; p = 0,037).

Au cours de l'étude pivot, 85 % des patients ont appliqué Virpax dans l'heure suivant le début des symptômes prodromaux. Il n'y a pas de donnée qui valide l'efficacité de Virpax s'il est appliqué une fois les lésions vésiculaires apparues.

Au cours de cette étude, la durée d'adhérence du comprimé était supérieure à 6 heures chez 88,5 % des patients.

La tolérance n'était pas différente dans le groupe Virpax par rapport au groupe témoin.

La satisfaction des patients était significativement supérieure dans le groupe Virpax (81,8 %) par rapport au groupe placebo (72,4 %, p = 0,002).

Population pédiatrique

L’Agence européenne du médicament a reporté l’obligation de soumettre les résultats de l’étude avec Virpax chez un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de l’herpès simplex labial (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l’utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'aciclovir administré par voie orale est variable, de 15 à 30 %. Après l'administration de comprimés d'aciclovir à 200 mg, les pics moyens de concentrations plasmatiques (Cmax) sont de 0,350 ± 0,100 µg/ml et la Tmax est observée entre 1 et 3 heures. La liaison aux protéines plasmatiques varie de 9 à 33 %. La majeure partie de l'aciclovir est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

Après l'application d’une dose unique de Virpax 50 mg comprimé buccogingival muco-adhésif chez des volontaires sains (n = 12), la Cmax plasmatique moyenne de l'aciclovir était d'environ 28 ng/ml. La Cmax et l'ASC dans le plasma étaient respectivement de 10 et 8 fois inférieures après l'application de Virpax 50mg comprimé buccogingival par rapport à l'administration orale d'un comprimé de 200 mg d'aciclovir. La Cmax et la Tmax obtenues dans la salive étaient respectivement de 440 000 ng/ml et 7 heures.

Les concentrations d’aciclovir dans la salive observées chez 56 patients de l’étude de phase 3 sont conformes et superposables à celles obtenues chez les volontaires sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les résultats d'un grand nombre de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent qu'il est peu probable que l'aciclovir présente un risque génotoxique chez l'Homme.

L'aciclovir n'a pas montré de potentiel cancérigène lors d'études à long terme chez le rat et la souris.

Des effets indésirables réversibles pour la plupart sur la spermatogenèse liés à une toxicité globale chez les rats et les chiens ont été rapportés uniquement pour des doses d'aciclovir très largement supérieures à celles utilisées en thérapeutique. Des études sur deux générations de souris n'ont pas mis en évidence d'effet de l'aciclovir (administré par voie orale) sur la fertilité.

Une administration systémique d'aciclovir lors de tests standardisés selon la norme internationale n'a pas produit d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez le lapin, le rat et la souris. Lors d'un test non standardisé chez les rats, des anomalies fœtales ont été observées seulement après des doses sous-cutanées tellement élevées qu'une

toxicité maternelle est apparue. Les conséquences cliniques de ces découvertes sont incertaines.
Des études de tolérance locale (sur la muqueuse jugale du hamster) n'ont pas indiqué de toxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, povidone, hypromellose, concentré de protéines de lait avec des traces de lactose, silice colloïdale anhydre, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 comprimé (1 x 1 comprimé) ou 2 comprimés (2 x 1 comprimé) sous plaquettes unitaires (Alu/Alu).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l’élimination.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VECTANS PHARMA
230 BUREAUX DE LA COLLINE
92213 SAINT-CLOUD CEDEX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

34009 278 274 5 7 : 2 comprimés (2 x 1 comprimé) sous plaquettes unitaires (Alu/Alu).

34009 302 533 5 9 : 1 comprimé (1 x 1 comprimé) sous plaquettes unitaires (Alu/Alu).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.