

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bravilon
50 mg mukoadhezívne bukálne tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 50 mg acikloviru.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza (stopy laktózy pochádzajúce z koncentrátu mliečnych bielkovín).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mukoadhezívna bukálna tableta.

Biele až slabožlté tablety s priemerom 8 mm so zaoblenou stranou a plochou stranou s vyrazeným označením „AL21“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bravilon je indikovaný na liečbu rekurentného *herpes labialis* u imunokompetentných dospelých s častými herpetickými epizódami (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jednorazová dávka. Gingiválne použitie.

Dospelí

Bravilon 50 mg mukoadhezívna bukálna tableta sa má aplikovať iba jednorazovo do oblasti horného d'asna (canine fossa).

Bravilon sa má aplikovať do jednej hodiny po nástupe prodromálnych symptómov alebo príznakov (pozri časť 5.1). Bravilon sa môže aplikovať súčasne s príjmom jedla a nápojov.

Pediatrická populácia

Bravilon je indikovaný len dospelým. U detí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Bravilon sa má aplikovať do jednej hodiny od výskytu akýchkoľvek prodromálnych symptómov alebo prejavov. Tableta sa má aplikovať suchým prstom ihneď po vybratí z blistra. Tableta sa má priložiť k hornému d'asnu tesne nad rezákom (jamka nad očným zubom - canine fossa) a pridržať na mieste miernym tlakom na hornú peru po dobu 30 sekúnd, aby sa zabezpečilo jej prilnutie. Kvôli pohodliu sa má na horné d'asno priložiť zaoblená strana tablety, ale môže sa použiť ktorákoľvek strana tablety. Bravilon sa môže použiť aj tak, že sa namiesto d'asna prilepí na vnútornú stranu pery. Pacienti trpiaci suchosťou v ústach majú pred aplikáciou tablety vypíť pohár vody, aby si zvlhčili sliznicu ústnej dutiny a podporili tak priľnavosť tablety.

Po aplikácii zostáva Bravilon na svojom mieste a postupne sa rozpúšťa počas dňa.

Keď je tableta Bravilon prilepená na mieste, môže pacient normálne jesť a piť. Tableta sa nesmie cmúľať, žuvať ani prehĺtať.

Je potrebné vyhýbať sa situáciám, ktoré by mohli narušiť prilepenie tablety:

- dotýkaniu sa alebo stláčaniu už umiestnenej tablety,
- žuvaniu žuvačky,
- čisteniu zubov v priebehu dňa liečby.

Ak Bravilon neprilne alebo sa počas prvých 6 hodín uvoľní, je potrebné tú istú tabletu okamžite znovu umiestniť. Ak tabletu nie je možné opätovne umiestniť, má sa aplikovať nová tableta.

Ak je Bravilon počas prvých 6 hodín prehltnutý, pacient má vypíť pohár vody a aplikovať si novú tabletu. Tableta sa môže takto nahradiť len raz.

Ak sa tableta Bravilonu uvoľní alebo je náhodne prehltnutá až po 6 hodinách, nemá sa nahradiť žiadnou tabletou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na aciklovir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Alergia na mlieko alebo mliečne deriváty.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Môže dôjsť k náhodnému užitiu Bravilonu. Ak dôjde k náhodnému prehltnutiu tablety Bravilon, odporúča sa vypíť pohár vody.

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Bravilonu u imunokompromitovaných pacientov. Bravilon sa nemá používať u imunokompromitovaných pacientov, pretože nemožno vylúčiť zvýšené riziko rezistencie na aciklovir.

Nepreukázala sa účinnosť Bravilonu, keď sa aplikoval po vytvorení vezikulárnych lézií. Bravilon sa má preto použiť ihneď, ako sa objavia prodromálne symptómy alebo prejavy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózyvej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Bravilonom. Aciklovir sa primárne vylučuje v nezmenenej forme močom prostredníctvom aktívnej tubulárnej sekrécie. Hoci sú plazmatické koncentrácie acikloviru po podaní Bravilonu nízke, akékoľvek súbežne podávané lieky, ktoré konkurujú tomuto mechanizmu, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie acikloviru. Vzhľadom na nízku dávku a nízku systémovú expozíciu acikloviru po aplikácii Bravilonu je však nepravdepodobné, že by interakcie boli klinicky významné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú žiadne skúsenosti s účinkom lieku Bravilon na fertilitu žien.

V štúdiu s 20 pacientmi mužského pohlavia s normálnym počtom spermií sa ukázalo, že perorálne podávaný aciklovir v dávkach do 1 g denne počas až šiestich mesiacov nemá klinicky významný účinok na počet, pohyblivosť ani morfológiu spermií.

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien nepoukazujú na malformácie ani fetálnu/neonatálnu toxicitu acikloviru. Bravilon sa môže užívať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje.

Dojčenie

Obmedzené údaje u ľudí ukazujú, že aciklovir po systémovom podaní prechádza do materského mlieka. Vzhľadom na predpokladanú nízku absorpciu Bravilonu, je možné zvážiť použitie Bravilonu počas dojčenia.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bravilon nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil Bravilonu je založený na 1 klinickom skúšaní so 775 pacientmi, z ktorých 378 bolo liečených Bravilonom. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú usporiadané podľa orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú celkové poruchy a reakcie v mieste podania.

Nežiaduca reakcia podľa triedy orgánových systémov	Frekvencia
Pacienti s akoukoľvek súvisiacou nežiaducou reakciou počas štúdie	
Poruchy nervového systému Bolesť hlavy Závraty	Časté* Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Bolesť v mieste aplikácie Podráždenie v mieste aplikácie	Časté* Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu Nauzea Aftózna stomatitída Bolesť d'asna	Menej časté** Menej časté Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva Erytém	Menej časté

* Tiež časté v skupine s placebom; ** Časté v skupine s placebom

Lokálne suspektne súvisiace nežiaduce reakcie sú zriedkavé ($< 1\%$) a zahŕňajú bolesť v mieste podania, podráždenie v mieste podania, aftóznou stomatitídu a bolesť d'asna. Prerušenie liečby Bravilonom z dôvodu nežiaducej reakcie sa nevyskytlo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Absorpcia a systémová expozícia acikloviru po aplikácii Bravilonu sú minimálne. Preto je riziko predávkovania nepravdepodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Priamo pôsobiace antivirotiká, nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AB01.

Mechanizmus účinku

Aciklovir je antivirotikum, ktoré je *in vitro* vysokoúčinné proti vírusu *herpes simplex* (HSV) typu 1 a 2. Inhibičná aktivita acikloviru je pre HSV1 a HSV2 vysoko selektívna.

Aciklovir je po vstupe do buniek infikovaných herpesom fosforylovaný na aktívnu zlúčeninu aciklovírium-trifosfát. Prvý krok tohto procesu závisí od prítomnosti tymidínkinázy kódovanej HSV. Enzým tymidínkináza (TK) normálnych, neinfikovaných buniek nevyužíva aciklovir účinne ako substrát, preto je toxicita pre hostiteľské bunky cicavcov nízka. Aciklovírium-trifosfát pôsobí ako inhibítor a substrát pre herpesom špecifickú DNA polymerázu, čím zabraňuje ďalšej syntéze vírusovej DNA bez ovplyvnenia normálnych bunkových procesov. Zníženie citlivosti na aciklovir je u imunokompetentných pacientov veľmi zriedkavé.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Do randomizovaného dvojito zaslepeného skúšania fázy 3 (Bravilon 50 mg vs placebo) bolo zaradených 775 dospelých pacientov (378 v skupine s Bravilonom verzus 397 v skupine s placebom) randomizovaných a liečených (771 ITT populácia) s najmenej 4 epizódami herpesu v predchádzajúcom roku (z toho 68,4 % malo ≥ 5 epizód) a s prodromálnymi symptómami pri najmenej 50 % rekurentných epizódach, ktorí si museli aplikovať liečbu hneď po objavení sa prvých prodromálnych symptómov alebo prejavov. Výsledky ukázali, že podanie jednorazovej dávky Bravilonu významne skrátilo čas do vyliečenia primárnej vezikulárnej lézie: medián trvania bol 5,03 dňa v skupine s Bravilonom vs 5,95 dňa v skupine s placebom v ITT ($p = 0,002$) a 7,0 dňa vs 7,6 dňa v mITT ($n = 521$, $p = 0,015$). Bravilon významne zvýšil ($p = 0,042$) percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa nevyvinuli primárne vezikulárne lézie (epizódy herpesu prerušené pri prodromálnych symptómoch a/alebo v papulóznom štádiu) v skupine s Bravilonom (ITT, 34,9 %) vs placebo (28,1 %). Okrem toho Bravilon významne skrátil celkové trvanie epizódy herpesu na 5,57 dňa v skupine s Bravilonom versus 6,38 dňa v kontrolnej skupine ($p = 0,003$). V porovnaní s kontrolnou skupinou sa skrátilo trvanie symptómov (napr. bolesť, mravčenie) ($p = 0,0098$) a intenzita symptómov ($p = 0,008$). Takisto sa v skupine s Bravilonom významne znížil percentuálny podiel pacientov s neprimárnymi ($n = 101$) vezikulárnymi léziami (ITT: 10,4 % vs 15,7 %; $p = 0,037$).

V hlavnej štúdii si 85 % pacientov aplikovalo Bravilon do 1 hodiny od nástupu prodromálnych symptómov. Neexistujú žiadne údaje, ktoré by podporovali účinnosť Bravilonu pri aplikácii po vytvorení vezikulárných lézií.

U 88,5 % pacientov v štúdii bolo trvanie príľnutia tablety dlhšie ako 6 hodín.

Bezpečnosť sa medzi skupinou s Bravilonom a kontrolnou skupinou nelíšila.

Spokojnosť pacientov bola významne vyššia v skupine s Bravilonom (81,8 %) než v skupine s placebom (72,4 %, $p = 0,002$).

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila odklad povinnosti predložiť výsledky štúdií s Bravilonom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe *herpes simplex labialis* (informácie o použití u pediatrickej populácie pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnosť acikloviru podávaného perorálne je variabilná a pohybuje sa od 15 do 30 %. Po podaní tabliet s 200 mg acikloviru je priemerná maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) $0,350 \pm 0,100 \mu\text{g/ml}$ a t_{max} medzi 1 a 3 hodinami. Väzba na plazmatické bielkoviny je v rozmedzí 9 až 33 %. Väčšina acikloviru sa vylučuje v nezmenenej forme močom.

Po aplikácii Bravilonu 50 mg mukoadhezívnej bukalnej tablety ako jednorazovej dávky zdravým dobrovoľníkom ($n = 12$) bola priemerná plazmatická C_{max} acikloviru približne 28 ng/ml. C_{max} a AUC

v plazme boli približne 10-násobne, resp. 8-násobne nižšie po aplikácii Bravilonu v porovnaní s perorálnym podaním 200 mg tablety acikloviru. $C_{\max}$ v slinách bola 440 000 ng/ml a $t_{\max}$ bol 7 hodín.

Koncentrácie acikloviru v slinách získané u 56 pacientov zo štúdie fázy 3 sú v súlade s koncentraciami získanými u zdravých dobrovoľníkov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky širokého spektra testov mutagenity *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že aciklovir pravdepodobne nepredstavuje genetické riziko pre človeka.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach nepreukázali karcinogenitu acikloviru.

Prevažne reverzibilné nežiaduce účinky na spermatogézu v spojení s celkovou toxicitou u potkanov a psov boli zaznamenané len pri dávkach acikloviru vysoko prevyšujúcich dávky používané terapeuticky. Dvojgeneračné štúdie na myšiach neodhalili žiadny účinok (perorálne podávaného) acikloviru na fertilitu.

V medzinárodne akceptovaných štandardných testoch nevyvolalo systémové podávanie acikloviru u králikov, potkanov a myší embryotoxické ani teratogénne účinky. V neštandardnom teste na potkanoch boli pozorované abnormality plodu až po takých vysokých subkutánných dávkach, ktoré vyvolali toxicitu matke. Klinický význam týchto zistení je nejasný.

Štúdie lokálnej znášanlivosti (na jugálnej sliznici škrečka) nepreukázali žiadnu toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
povidón
hypromelóza
koncentrát mliečnych bielkovín so stopami laktózy
bezvodý koloidný oxid kremičitý
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blistre s jednotlivými dávkami v škatuľkách, obsahujúce 1 x 1 alebo 2 x 1 tabletu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0126/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025