

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bravilon 50 mg mukoadhezivní bukální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 50 mg acikloviru.

Pomocné látky se známým účinkem: stopy laktózy získané z koncentráту mléčné bílkoviny, natrium-lauryl-sulfát.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mukoadhezivní bukální tableta.

Bílé až lehce nažloutlé tablety o průměru 8 mm se zaoblenou stranou a plochou stranou s vyraženým „AL21“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bravilon je indikován k léčbě rekurentního onemocnění *herpes labialis* u imunokompetentních dospělých s častými epizodami exacerbace infekce způsobené *herpes simplex virem* (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jednorázová dávka. Podání na dásně.

Dospělí

Přípravek Bravilon má být aplikován pouze jednorázově v průběhu jedné epizody, a to do oblasti horní dásně.

Přípravek Bravilon má být aplikován, jakmile se objeví první prodromální známky nebo příznaky onemocnění virem *herpes labialis* (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Přípravek Bravilon je indikován pouze u dospělých. Bezpečnost a účinnost přípravku Bravilon u dětí nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Opatření, která je třeba učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Přípravek Bravilon má být aplikován, jakmile se objeví první prodromálních známky nebo příznaky onemocnění virem *herpes labialis*. Tabletou je třeba aplikovat suchým prstem ihned po vyjmutí z blistru. Tableta má být umístěna na horní dásně těsně nad druhým řezákem a přidržována na místě mírným tlakem na horní ret po dobu 30 sekund, aby byla zajištěna adheze. K většímu komfortu má být na horní dásně umístěna zaoblená strana, ale lze použít kteroukoli stranu tablety. Přípravek Bravilon

Lze použít i tak, že se přilepí na vnitřní stranu rtu místo na dásně. Pacienti trpící suchem v ústech mají před aplikací tablety vypít sklenici vody, aby zvlhčili ústní sliznici a podpořili tak adhezi tablety.

Po aplikaci zůstává přípravek Bravilon na místě a během dne se postupně rozpouští.

Po aplikaci přípravku Bravilon může pacient normálně jíst a pít. Tableta se nesmí cucat, žvýkat ani polykat.

Je třeba vyhnout se všem situacím, které mohou narušit adhezi tablety:

- dotyku nebo stisknutí již umístěné tablety.
- žvýkání žvýkačky.
- čištění zubů během dne aplikace.

Pokud přípravek Bravilon během prvních 6 hodin nepřilne nebo se uvolní, je třeba tuto tabletu okamžitě znovu přiložit. Pokud tabletu nelze znovu přiložit, je třeba použít novou tabletu.

Pokud je přípravek Bravilon spolknut během prvních 6 hodin, má pacient vypít sklenici vody a použít novou tabletu. Tableta může být nahrazena pouze jednou.

Pokud se přípravek Bravilon uvolní nebo je náhodně spolknut po 6 hodinách, tableta se nemá nahrazovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na aciklovir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Alergie na mléko nebo mléčné deriváty.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Může dojít k náhodnému požití přípravku Bravilon. Pokud dojde k náhodnému požití přípravku Bravilon, doporučuje se vypít sklenici vody.

Nejsou žádné zkušenosti s používáním přípravku Bravilon u imunokompromitovaných pacientů. Přípravek Bravilon se nemá používat u imunokompromitovaných pacientů, protože nelze vyloučit zvýšené riziko rezistence na aciklovir.

Účinnost přípravku Bravilon při aplikaci po vytvoření vezikulárních lézí nebyla prokázána. Proto má být přípravek Bravilon použit, jakmile se objeví prodromální známky nebo příznaky.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek používat. Tento léčivý přípravek obsahuje mléčnou bílkovinu, která může způsobit alergické reakce u lidí se závažnou hypersenzitivitou nebo alergií na mléčnou bílkovinu.

Tento léčivý přípravek obsahuje 5,2 mg natrium-lauryl-sulfátu v jedné tabletě.

Natrium-lauryl-sulfát může způsobit místní reakce (jako pocit píchání nebo pálení) nebo může zesílit reakce způsobené jinými přípravky podávanými na stejné místo.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Bravilon. Aciklovir je primárně eliminován v nezměněné podobě močí aktivní tubulární sekrecí. Přestože jsou plazmatické koncentrace acikloviru po podání přípravku Bravilon nízké, jakékoli souběžně podávané léčivé přípravky, které konkurují tomuto mechanismu, mohou zvýšit plazmatické koncentrace acikloviru. Vzhledem k nízké dávce a nízké systémové expozici acikloviru získané po aplikaci přípravku Bravilon je však nepravděpodobné, že by interakce byly klinicky významné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné nebo jsou pouze omezené údaje o používání přípravku Bravilon u těhotných žen. Postmarketingové záznamy o použití lokální nebo systémové formy acikloviru během těhotenství neodhalily zvýšení počtu malformací ve srovnání s běžnou populací. Pozorované malformace navíc nevykazovaly žádné jedinečné charakteristiky ani konzistentní vzorce naznačující společnou příčinu. V současné době však nejsou k dispozici žádné epidemiologické údaje, které by toto riziko vyloučily. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na reprodukční toxicitu v dávkách srovnatelných s terapeutickou dávkou u lidí (viz bod 5.3).

Použití přípravku Bravilon u těhotných žen se má zvážit pouze pokud potenciální přínos převáží možná neznámá rizika.

Kojení

Na základě omezených údajů u lidí je aciklovir užívaný perorálně vylučován do mateřského mléka ve velmi malém množství (relativní dávka pro kojence je asi 1 %). Protože C_{\max} a AUC v plazmě po použití mukoadhezivní tablety jsou asi 8-10krát nižší ve srovnání s perorálním podáním, neočekává se, že by používání přípravku Bravilon v období kojení ovlivnilo kojené dítě. Mimoto je dostupnost z gastrointestinálního traktu u kojence také nízká.

Přestože by dávka, kterou dostane kojenec po použití přípravku Bravilon matkou, byla zanedbatelná, o používání přípravku Bravilon během kojení se má uvažovat pouze tehdy, když potenciální přínos převáží možná neznámá rizika.

Fertilita

Nejsou žádné zkušenosti s účinkem přípravku Bravilon na fertilitu žen. Ve studii s 20 pacienty mužského pohlaví s normálním počtem spermií se ukázalo, že aciklovir podávaný perorálně v dávkách až 1 g denně po dobu až 6 měsíců nemá žádný klinicky významný účinek na počet, motilitu nebo morfologii spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Bravilon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Bravilon je založen na 1 klinické studii se 775 pacienty, z nichž 378 použilo přípravek Bravilon. Nežádoucí účinky podle orgánových systémů a frekvence jsou uvedeny níže: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (NÚ) jsou celkové poruchy a reakce v místě aplikace.

Nežádoucí účinky podle orgánových systémů	Frekvence
Pacienti s jakýmkoli souvisejícím nežádoucím účinkem během studie	
Poruchy nervového systému Bolest hlavy Závrať	Časté Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Bolest v místě aplikace Podráždění v místě aplikace	Časté Méně časté
Gastrointestinální poruchy Nauzea Aftózní stomatitida Bolest dásně	Méně časté Méně časté Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně Erytém	Méně časté

Lokální suspektně související nežádoucí účinky jsou méně časté (<1 %) a zahrnují bolest v místě aplikace, podráždění v místě aplikace, aftózní stomatitidu a bolest dásně. Vysazení přípravku Bravilon z důvodu nežádoucích účinků se nevyskytlo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10,

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Po aplikaci přípravku Bravilon je absorpce acikloviru a systémová expozice minimální. Proto je riziko předávkování nepravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přímo působící antivirotika, nukleosidy a nukleotidy, kromě inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AB01

Mechanismus účinku

Aciklovir je antivirotikum, které je *in vitro* vysoce účinné proti *herpes simplex viru* (HSV) typu 1 a 2. Inhibiční aktivita acikloviru proti HSV1 a HSV2 je vysoce selektivní.

Po vstupu do buněk infikovaných herpetickým virem je aciklovir fosforylován na aktivní sloučeninu aciklovir-trifosfát. První krok v tomto procesu je závislý na přítomnosti HSV-kódované thymidinkinázy. Enzym thymidinkináza (TK) normálních neinfikovaných buněk nevyužívá aciklovir účinně jako substrát, proto je toxicita pro savčí hostitelské buňky nízká. Aciklovir-trifosfát působí jako inhibitor a substrát pro herpetickou specifickou DNA polymerázu, čímž zabráňuje další syntéze virové DNA bez ovlivnění normálních buněčných procesů. Snížení citlivosti na aciklovir je u imunokompetentních pacientů velmi vzácné.

Klinická účinnost a bezpečnost

Do randomizované (Bravilon 50 mg vs. placebo), dvojitě zaslepené studie fáze 3 bylo zařazeno 775 dospělých pacientů (378 ve skupině s přípravkem Bravilon vs. 397 ve skupině s placebem) randomizovaných a léčených (771 ITT populace) s alespoň 4 epizodami exacerbace herpetické infekce v předchozím roce (z nichž 68,4 % mělo ≥ 5 epizod) a s prodromálními symptomy v alespoň 50 %

rekurentních epizod a jejich léčba byla aplikována, jakmile se objevily první prodromální známky a příznaky. Výsledky ukázaly, že podání jedné dávky přípravku Bravilon významně zkrátilo dobu do zhojení primární vezikulární léze: medián doby trvání byl 5,03 dne ve skupině s přípravkem Bravilon oproti 5,95 dne v placebo skupině v ITT ($p = 0,002$) a 7,0 dnů vs. 7,6 dnů v mITT ($n = 521$, $p = 0,015$).

Sekundární cílové parametry jsou uvedeny v tabulce níže:

	Aciklovir 50 mg (N=376)	Placebo (N=395)	P hodnota
Přerušené léze: n (%)	130 (34,9 %)	109 (28,1 %)	0,0419
Trvání epizody (dny): medián (95% CI)	5,57 (5,03; 6,01)	6,38 (5,93; 6,97)	0,0033
Sekundární léze: n (%)	39 (10,4 %)	62 (15,7 %)	0,037
Trvání příznaků (dny): medián (95% CI)	3,57 (3,04; 4,01)	4,16 (3,75; 4,89)	0,0098
Intenzita příznaků (5. den): medián (rozpětí)	5,0 (0; 100)	9,0 (0; 100)	0,0078

V pivotní studii si 85 % pacientů aplikovalo přípravek Bravilon do 1 hodiny od nástupu prodromálních symptomů. Neexistují žádné údaje, které by podporovaly účinnost přípravku Bravilon při aplikaci po vytvoření vezikulárních lézí.

Ve studii bylo trvání adheze tablety delší než 6 hodin u 88,5 % pacientů.

Bezpečnost se nelišila ve skupině s přípravkem Bravilon oproti kontrolní skupině.

Spokojenost pacientů byla významně vyšší ve skupině s přípravkem Bravilon (81,8 %) oproti skupině s placebem (72,4 %, $p = 0,002$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Bravilon u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě onemocnění *herpes simplex labialis* (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost acikloviru podávaného perorálně je variabilní v rozmezí od 15 do 30 %. Po podání acikloviru ve formě tablet v dávce 200 mg jsou průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{\max}) $0,350 \pm 0,100 \mu\text{g/ml}$ a t_{\max} mezi 1 a 3 hodinami. Vazba na plazmatické proteiny je v rozmezí 9 až 33 %. Většina acikloviru se vylučuje v nezměněné podobě močí.

Po aplikaci přípravku Bravilon jako jednorázové dávky zdravým dobrovolníkům ($n = 12$) byla průměrná plazmatická C_{\max} acikloviru asi 28 ng/ml. C_{\max} a AUC v plazmě byly přibližně 10krát, resp. 8krát nižší po aplikaci přípravku Bravilon ve srovnání s perorálním podáním 200mg tablety acikloviru. C_{\max} a t_{\max} získané ve slinách byly 440 000 ng/ml, resp. 7 hodin.

Koncentrace acikloviru ve slinách získané u 56 pacientů ze studie fáze 3 jsou v souladu s koncentracemi získanými u zdravých dobrovolníků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Vysoce reverzibilní nežádoucí účinky na spermatogenezi spojené s celkovou toxicitou byly u potkanů a psů popsány pouze při dávkách acikloviru vysoce překračujících terapeuticky používané dávky. Dvougenerační studie na myších neprokázaly žádný vliv perorálně podávaného acikloviru na fertilitu.

V mezinárodně akceptovaných standardních testech nemělo systémové podávání acikloviru u potkanů, králíků ani u myší žádné embryotoxické ani teratogenní účinky. V nestandardním testu na potkanech

byly abnormality plodu pozorovány až po tak vysokých subkutánních dávkách, že došlo k mateřské toxicitě. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

Studie lokální tolerance (na jugální sliznici křečka) neprokázaly žádnou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Povidon
Hypromelóza 2208
Koncentrát z mléčné bílkoviny se stopami laktózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al jednodávkové blistry, krabička.
Velikost balení: 1x1 nebo 2x1 tableta
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/087/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 12. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 9. 2025