

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bravilon 50 mg mukoadhezivne bukalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg aciklovira.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: tragovi laktoze dobivene iz koncentrata mliječnih proteina, natrijev laurilsulfat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mukoadhezivna bukalna tableta.

Bijele do blago žute tablete promjera 8 mm sa zaobljenom stranom i ravnom stranom s utisnutom oznakom „AL21“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bravilon je indiciran za liječenje rekurentnog labijalnog herpesa u imunokompetentnih odraslih osoba s čestim epizodama herpesa (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jednokratna doza. Za desni.

Odrasle osobe

Bravilon 50 mg mukoadhezivna bukalna tableta treba se primijeniti samo jednom po epizodi na gornje desni.

Bravilon treba primijeniti čim se pojave prvi prodromalni simptomi ili znakovi labijalnog herpesa (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Bravilon je indiciran samo za odrasle. Sigurnost i djelotvornost Bravilona u djece nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Bravilon treba primijeniti čim se pojave prvi prodromalni simptomi ili znakovi labijalnog herpesa. Tabletu treba primijeniti suhim prstom odmah nakon vađenja iz blistera. Tabletu treba staviti na gornje desni neposredno iznad drugog sjekutića i držati na mjestu uz lagani pritisak iznad gornje usne 30 sekundi kako bi se osiguralo prijanjanje. Radi udobnosti, zaobljenu stranu treba staviti na gornje desni, iako se može staviti bilo koja strana tablete. Bravilon se može primijeniti tako da se zalijepi s unutrašnje strane usne umjesto na desni. Bolesnici koji pate od suhih usta trebaju popiti čašu vode prije primjene tablete kako bi se navlažila oralna sluznica i tako potaknulo prijanjanje tablete.

Nakon primjene, Bravilon ostaje na mjestu i postupno se otapa tijekom dana.

Hrana i piće se mogu normalno uzimati kada je Bravilon na mjestu. Tableta se ne smije sisati, žvakati ili progutati.

Treba izbjegavati sve situacije koje bi mogle utjecati na prijanjanje tablete:

- Dodirivanje ili pritiskanje već postavljene tablete.
- Žvakanje žvakaće gume.
- Pranje zubi tijekom dana dok je tableta na mjestu.

Ako Bravilon ne prijanja ili otpadne unutar prvih 6 sati, istu tabletu treba odmah ponovno namjestiti. Ako se tableta ne može ponovno namjestiti, treba primijeniti novu tabletu.

Ako se Bravilon proguta unutar prvih 6 sati, bolesnik treba popiti čašu vode i primijeniti novu tabletu. Tableta se može zamijeniti samo jednom.

Ako Bravilon otpadne ili se slučajno proguta nakon 6 sati, ne smije se raditi zamjena tablete.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aciklovir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Alergija na mlijeko i mliječne proizvode.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Može doći do slučajnog gutanja Bravilona. Ako se Bravilon slučajno proguta, preporučuje se popiti čašu vode.

Nema iskustva s primjenom Bravilona u imunokompromitiranih bolesnika. Bravilon se ne smije primjenjivati u imunokompromitiranih bolesnika jer se ne može isključiti povećani rizik od rezistencije na aciklovir.

Djelotvornost Bravilona nije dokazana ukoliko se primjeni nakon što su nastale vezikularne lezije. Stoga se Bravilon smije primijeniti samo čim se pojave prodromalni simptomi ili znakovi.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži mliječni protein koji može izazvati alergijske reakcije kod osoba s teškom preosjetljivošću ili alergijom na mliječni protein.

Ovaj lijek sadrži 5,2 mg natrijevog laurilsulfata po tableti.

Natrijev laurilsulfat može uzrokovati lokalne reakcije (poput trnaca ili peckanja) ili pojačati reakcije uzrokovane drugim proizvodima kada se nanose na isto područje.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija Bravilona s drugim lijekovima nisu provedena. Aciklovir se primarno eliminira nepromijenjen u urinu aktivnom tubularnom sekrecijom. Iako su koncentracije aciklovira u plazmi nakon primjene Bravilona niske, svi lijekovi koji se primjenjuju istodobno, a natječu se s ovim mehanizmom, mogu povećati koncentracije aciklovira u plazmi. Međutim, zbog niske doze i niske sistemske izloženosti acikloviru nakon primjene Bravilona, interakcije vjerojatno neće biti od kliničke važnosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Bravilona u trudnica ili su ograničeni. Postmarketinški zapisi o lokalnoj ili sistemskoj primjeni formulacija aciklovira tijekom trudnoće nisu otkrili povećanje broja malformacija u usporedbi s općom populacijom. Osim toga, uočene malformacije nisu pokazale jedinstvene karakteristike ili dosljedne obrasce koji bi ukazivali na zajednički uzrok. Međutim, trenutno nema dostupnih epidemioloških podataka koji bi isključili rizik.

Studije na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti u dozama u usporedbi s terapijskom dozom kod ljudi (vidjeti dio 5.3).

Primjenu Bravilona kod trudnica treba razmotriti samo kada potencijalne koristi nadmašuju moguće nepoznate rizike.

Dojenje

Na temelju ograničenih podataka o primjeni na ljudima, aciklovir primijenjen oralno izlučuje se u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (relativna doza za dojenče iznosi oko 1%). Budući da su C_{max} i AUC u plazmi nakon upotrebe mukoadhezivne tablete oko 8-10 puta niži u usporedbi s oralnom primjenom, ne očekuje se da će primjena Bravilona tijekom dojenja utjecati na dojenče. Štoviše, raspoloživost iz gastrointestinalnog trakta u dojenčeta je također niska.

Iako bi doza koju dojenče primi nakon majčine primjene Bravilona bila zanemariva, primjenu Bravilona tijekom dojenja treba razmotriti samo kada potencijalne koristi nadmašuju moguće nepoznate rizike.

Plodnost

Nema iskustva o učinku Bravilon mukoadhezivne bukalne tablete na plodnost žena. Ispitivanje provedeno na 20 muških bolesnika s normalnim brojem spermija pokazalo je da oralni aciklovir primijenjivan u dozama do 1 g dnevno tijekom najviše šest mjeseci nije imao klinički značajan učinak na broj, pokretljivost ili morfologiju spermija.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bravilon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sigurnosni profil Bravilona temelji se na jednom kliničkom ispitivanju provedenom na 775 bolesnika od kojih je 378 primilo Bravilon. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće prijavljene nuspojave su opći poremećaji i stanja na mjestu primjene.

Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava	Učestalost
Bolesnici s bilo kojom povezanom nuspojavom tijekom ispitivanja	
Poremećaji živčanog sustava	
Glavobolja	Često
Omaglica	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Bol na mjestu primjene	Često
Iritacija na mjestu primjene	Manje često
Gastrointestinalni poremećaji	
Mučnina	Manje često
Aftozni stomatitis	Manje često
Bol u gingivi	Manje često

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Eritem	Manje često

Lokalne nuspojave povezane s primjenom su manje česte (<1 %) i uključuju bol na mjestu primjene, iritaciju na mjestu primjene, aftozni stomatitis i bol u gingivi. Nije došlo do prestanka primjene Bravilona zbog nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Apsorpcija aciklovira i sistemska izloženost nakon primjene Bravilona su minimalni. Stoga je rizik od predoziranja malo vjerojatan.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Aktivatori koji djeluju izravno, nukleozidi i nukleotidi osim inhibitora reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AB01

Mehanizam djelovanja

Aciklovir je antivirusni agens koji je visoko aktivan *in vitro* protiv herpes simplex virusa (HSV) tipa 1 i 2. Inhibicijska aktivnost aciklovira za HSV1 i HSV2 vrlo je selektivna.

Nakon ulaska u stanice zaražene herpesom, aciklovir se fosforilira u aktivni spoj aciklovir trifosfat. Prvi korak u ovom procesu ovisi o prisutnosti HSV-kodirane timidin kinaze. Enzim timidin kinaza (TK) u normalnih, neinficiranih stanica ne koristi učinkovito aciklovir kao supstrat radi čega je toksičnost za stanice domaćina sisavaca niska. Aciklovir trifosfat djeluje kao inhibitor i supstrat za herpes-specifičnu DNA polimerazu, sprječavajući daljnju sintezu virusne DNA bez utjecaja na normalne stanične procese. Smanjenje osjetljivosti na aciklovir vrlo je rijetko u imunokompetentnih bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

775 odraslih bolesnika (378 u skupini na Bravilonu u odnosu na 397 u skupini na placebo) randomiziranih i liječenih (771 ITT populacija), koji su imali najmanje 4 epizode herpesa u prethodnoj godini (od kojih je 68,4 % imalo ≥ 5 epizoda) i prodromalne simptome u najmanje 50 % ponovljenih epizoda, bilo je uključeno u fazu 3 randomiziranog (Bravilon 50 mg u odnosu na placebo), dvostruko slijepog ispitivanja u kojem su morali započeti svoje liječenje čim su se pojavili prvi prodromalni simptomi ili znakovi. Rezultati su pokazali da je primjena jednokratne doze Bravilon 50 mg mukoadhezivne bukalne tablete značajno smanjila vrijeme do cijeljenja primarne vezikularne lezije: medijan trajanja bio je 5,03 dana u skupini na Bravilonu u usporedbi s 5,95 dana u skupini na placebo u ITT ($p=0,002$) te 7,0 dana u usporedbi s 7,6 dana u mITT ($n=521$, $p=0,015$).

Sekundarne mjere ishoda su prikazane u tablici ispod:

	Aciklovir 50 mg (N=376)	Placebo (N=395)	P vrijednost
Prekinute lezije: n (%)	130 (34,9%)	109 (28,1%)	0,0419
Trajanje epizode (dani): medijan (95% CI)	5,57 (5,03; 6,01)	6,38 (5,93; 6,97)	0,0033
Sekundarne lezije: n (%)	39 (10,4%)	62 (15,7%)	0,037

Trajanje simptoma (dani): medijan (95% CI)	3,57 (3,04; 4,01)	4,16 (3,75; 4,89)	0,0098
Intenzitet simptoma (dan 5): medijan (raspon)	5,0 (0; 100)	9,0 (0; 100)	0,0078

U ključnom ispitivanju, 85 % bolesnika primijenilo je Bravilon unutar jednog sata od pojave prodromalnih simptoma. Nema podataka koji podupiru djelotvornost Bravilona kada se primijeni nakon što su nastale vezikularne lezije.

U ispitivanju je trajanje prijanjanja tablete bilo dulje od 6 sati u 88,5 % bolesnika.

Sigurnost se nije razlikovala u skupini na Bravilonu u odnosu na kontrolnu skupinu.

Zadovoljstvo bolesnika bilo je značajno veće u skupini na Bravilonu (81,8 %) u odnosu na skupinu na placebo (72,4 %, $p=0,002$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove ukinula je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Bravilon u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju *herpes simplex labialis* (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost aciklovira primijenjenog oralno je varijabilna u rasponu od 15 % do 30 %. Nakon primjene tableta aciklovira od 200 mg, srednje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) su $0,350 \pm 0,100$ $\mu\text{g/mL}$, a T_{max} se opaža između 1 i 3 sata. Vezanje za proteine plazme bilo je u rasponu od 9 % do 33 %. Većina aciklovira eliminira se urinom nepromijenjena.

Nakon Bravilon 50 mg mukoadhezivne bukalne tablete kao jednokratne doze u zdravih dobrovoljaca ($n=12$), srednji C_{max} aciklovira u plazmi bio je oko 28 ng/mL. C_{max} i AUC u plazmi bili su oko 10 puta, odnosno 8 puta niži nakon primjene Bravilon 50 mg bukalne tablete u usporedbi s oralnom primjenom tablete aciklovira od 200 mg. C_{max} i T_{max} dobiveni u slini bili su 440 000 ng/mL, odnosno 7 sati.

Koncentracije aciklovira u slini dobivene u 56 bolesnika iz faze 3 ispitivanja bile su u skladu s onima dobivenim u zdravih dobrovoljaca.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Većinom reverzibilni, štetni učinci aciklovira na spermatogenezu štakora i pasa uočeni su pri dozama znatno višim od terapijskih kao posljedica opće toksičnosti. Studije provedene na dvjema generacijama miševa nisu ukazale na učinke (oralno primijenjenog) aciklovira na plodnost.

Aciklovir nije prouzročio embriotoksične ili teratogene učinke u štakora, kunića ili miševa, tijekom sistemske primjene u standardnim, međunarodno priznatim testovima. Fetalne abnormalnosti uočene su u nestandardnim testovima na štakorima, ali samo pri primjeni visokih potkožnih doza koje su toksične za majke. Klinička relevantnost tih rezultata nije poznata.

Ispitivanja lokalne podnošljivosti (na jugalnoj sluznici hrčka) nisu pokazala toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična

povidon
hipromeloza
koncentrat mliječnih proteina s tragovima laktoze
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blisteri s jediničnom dozom u kutijama od 1x1 ili 2x1 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-497282263

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. listopada 2024.
Datum posljednje obnove odobrenja: -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.10.2025.