

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitavig 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. LÄKEMEDELFORM

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

Sitavig 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

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

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Sitavig ska appliceras inom en timme efter det att prodromala symtom 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 tabletten med båda sidorna mot tandköttet i överkäken men det är behagligare att placera den rundade sidan mot tandköttet i överkäken. Det går att använda Sitavig om den fastnar på insidan av

läppen istället för tandkötet. 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 Sitavig kvar och löser gradvis upp sig under dagen.

Det går att äta och dricka på normalt sätt när Sitavig 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 Sitavig 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 Sitavig under de första 6 timmarna måste patienten dricka ett glas vatten och sätta in en ny tablett. Tablett ska bara ersättas en gång.

Om Sitavig 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 Sitavig kan förekomma. Om man oavsiktligt sväljer Sitavig är det lämpligt att dricka ett glas vatten.

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga utförda interaktionsstudier med Sitavig. Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv tubulär sekretion. Även om plasmakoncentrationerna av aciklovir är låga efter administrering av Sitavig, 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 Sitavig, är det dock osannolikt att interaktionerna är av klinisk betydelse.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns ingen erfarenhet av effekten av Sitavig 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 Sitavig 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 Sitavig kan man överväga användning av Sitavig under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sitavigs säkerhetsprofil baseras på 1 klinisk prövning med 775 patienter varav 378 fick Sitavig. 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
Patienter med eventuellt relaterade biverkning under studien	
Centrala och perifera nervsystemet Huvudvärk Yrsel	Vanliga* Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Smärta på appliceringsstället Irritation på appliceringsstället	Vanliga* Mindre vanliga
Magtarmkanalen Illamående Aftös stomatit Smärta i tandköttet	Mindre vanliga** Mindre vanliga Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad Erytem	Mindre vanliga

* Även vanliga i placebogrupper. ** Vanliga i placebogrupper.

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 Sitavigbehandlingen 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

4.9 Överdoser

Absorption och systemisk exponering efter insättning av Sitavig 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 trängt 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 tymidinkinaset (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 Sitavig-gruppen mot 397 i placebogruppen) som haft minst 4 herpesepisoder under det senaste året (varav 68,5 % hade ≥ 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 (Sitavig 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 Sitavig 50 mg häftande buckaltablett minskade läkningstiden för den primära vesikulära lesionen signifikant: medianen av varaktigheten var 5,03 dagar i Sitaviggruppen 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 ($n = 521$, $p = 0,015$). Sitavig signifikant ökade ($p = 0,042$) procentandelen patienter som inte utvecklade primära vesikulära lesioner (herpesepisoden avbröts vid prodromala symtom och/eller i papillärstadiet) i Sitaviggruppen (ITT, 34,9 %) jämfört med placebo (28,1 %). Dessutom minskade överlag Sitavig herpesepisodens varaktighet till 5,57 dagar i Sitaviggruppen 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 Sitaviggruppen (ITT: 10,4 % jämfört med 15,7 %; $p = 0,037$).

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

Säkerheten skilde sig inte åt i Sitaviggruppen och kontrollgruppen.

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sitavig 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 tabletter 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 Sitavig 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 Sitavig 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 mutagenitetstester 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
Mjölkteinkoncentrat 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.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu enhetsdosblisterförpackning i kartonger med 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 cedex – Frankrike
Telefon: +33 141 219 016

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46953

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-02-21

Datum för den senaste förnyelsen: 2017-12-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-02-14