

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bravilon 50 mg comprimate bucale mucoadezive

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aciclovir 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză (urme de lactoză derivată din concentrat proteic din lapte).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat bucal mucoadeziv.

Comprimate de culoare albă până la ușor gălbuie de 8 mm, cu o față rotunjită și o față netedă marcată cu "AL21".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bravilon este indicat pentru tratamentul herpesului oral recurent la adulții imunocompetenți cu episoade herpetice frecvente (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doză unică. Administrare pe mucoasa bucală (aplicare gingivală).

Adulți

Bravilon 50 mg comprimat bucal mucoadeziv trebuie administrat prin aplicare o singură dată în regiunea superioară a gingiei (fosa canină).

Bravilon trebuie administrat prin aplicare în termen de o oră de la apariția simptomelor sau semnelor prodromale (vezi pct. 5.1). Bravilon poate fi administrat concomitent cu consumul de alimente și băuturi.

Copii și adolescenți

Bravilon este indicat numai pentru adulți. Nu sunt disponibile date la copii.

Modul de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Bravilon trebuie aplicat în termen de o oră de la apariția oricăror simptome sau semne prodromale. Comprimatul trebuie aplicat cu ajutorul unui deget uscat, imediat după scoaterea sa din blister. Comprimatul trebuie plasat pe gingia superioară chiar deasupra dintelui incisiv (fosa canină) și ținut în poziție cu o ușoară presiune peste buza superioară timp de 30 secunde pentru a asigura aderența. Pentru confort, partea rotunjită trebuie să fie plasată pe gingia superioară, dar comprimatul poate fi aplicat pe

oricare dintre părți. Bravilon poate fi utilizat dacă se lipește pe interiorul buzei în loc de gingie. Pacienții care suferă de uscăciune bucală trebuie să bea un pahar de apă înainte de aplicarea comprimatului pentru a umezi mucoasa bucală și a favoriza astfel aderența comprimatului.

O dată aplicat, Bravilon rămâne pe poziție și se dizolvă treptat pe durata întregii zile.

Alimentele și băuturile pot fi consumate în mod normal în timp ce este aplicat Bravilon. Comprimatul nu trebuie supt, mestecat sau înghițit.

Trebuie evitate toate situațiile care ar putea interfera cu aderența comprimatului:

- Atingerea sau apăsarea comprimatului aplicat.
- Mestecarea gumei.
- Spălarea dinților în timpul zilei de tratament.

Dacă Bravilon nu aderă sau se desprinde în primele 6 ore, același comprimat trebuie pus la loc imediat. În cazul în care comprimatul nu poate fi pus la loc, trebuie aplicat un nou comprimat.

Dacă Bravilon este înghițit în primele 6 ore, pacientul trebuie să bea un pahar cu apă și trebuie aplicat un comprimat nou. Comprimatul trebuie înlocuit o singură dată.

Dacă Bravilon se desprinde sau este înghițit accidental după 6 ore, comprimatul nu trebuie înlocuit.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la aciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alergie la lapte sau derivate din lapte.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bravilon poate fi înghițit accidental. Dacă Bravilon este înghițit accidental, este recomandat să beți un pahar cu apă.

Nu există experiență privind administrarea Bravilon la pacienții imunocompromiși. Bravilon nu trebuie administrat la pacienții imunocompromiși, deoarece nu poate fi exclus un risc crescut de rezistență la aciclovir.

Nu a fost demonstrată eficacitatea Bravilon aplicat după formarea leziunilor veziculare. Prin urmare, Bravilon trebuie administrat imediat când au apărut semnele sau simptomele prodromale.

Pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu Bravilon. Aciclovir este eliminat în principal nemodificat prin urină prin mecanism de secreție tubulară activă. Deși concentrațiile plasmatice de aciclovir după administrarea de Bravilon sunt scăzute, orice medicament administrat care concurează acest mecanism poate crește concentrațiile plasmatice de aciclovir. Cu toate acestea, datorită dozei mici și expunerii sistemice scăzute la aciclovir obținute după aplicarea Bravilon, este puțin probabil ca interacțiunile să aibă semnificație clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există experiență privind efectul Bravilon comprimate bucale mucoadezive asupra fertilității la femeie. Un studiu cu 20 pacienți bărbați cu spermogramă normală a arătat că aciclovir administrat oral, în doze de până la 1g pe zi timp de până la șase luni, nu are niciun efect semnificativ clinic asupra numărului, motilității sau morfologiei spermatozoidelor.

Sarcina

Numărul mare de date la femeile gravide nu indică toxicitate malformativă sau feto/neonatală la aciclovir. În consecință, Bravilon poate fi administrat în timpul sarcinii dacă este necesar clinic.

Alăptarea

Datele limitate la om arată că aciclovir se excretă în laptele matern după administrarea sistemică. Având în vedere absorbția scăzută anticipată a Bravilon, administrarea Bravilon poate fi luată în considerare în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bravilon nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță al Bravilon se bazează pe un studiu clinic cu 775 pacienți, dintre care 378 au primit Bravilon. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe sisteme, organe și în funcție de frecvență: (foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Cele mai frecvent raportate reacții adverse (RA) sunt tulburările generale și afecțiunile la locul de administrare.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența
Pacienți cu orice reacție adversă în timpul studiului	
Tulburări ale sistemului nervos Cefalee Amețeală	Frecvente* Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Durere la nivelul locului de administrare Iritație la nivelul locului de administrare	Frecvente* Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale Greață Stomatită aftoasă Durere gingivală	Mai puțin frecvente ** Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Eritem	Mai puțin frecvente

* Frecvente și în grupul placebo; ** Frecvente în grupul placebo

Reacțiile adverse locale suspectate sunt puțin frecvente ($< 1\%$) și includ durere la nivelul locului de administrare, iritație la nivelul locului de administrare, stomatită aftoasă și durere gingivală. Întreruperea tratamentului cu Bravilon din cauza reacțiilor adverse nu a avut loc.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Absorbția aciclovir și expunerea sistemică după utilizarea Bravilon sunt minime. Prin urmare, riscul de supradozaj este puțin probabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori de reverstranscriptază, codul ATC: J05AB01.

Mecanism de acțiune

Aciclovir este un agent antiviral foarte activ *in vitro* împotriva virusului Herpes Simplex (VHS) tip 1 și 2. Activitatea inhibitoare a aciclovir pentru VHS1 și VHS2 este înalt selectivă.

După intrarea în celulele infectate cu virusul herpetic, aciclovir este fosforilat în compusul activ aciclovir trifosfat. Primul pas în acest proces depinde de prezența timidinkinazei codate viral pentru VHS. Enzima timidinkinază (TK) din celulele normale, neinfectate, nu utilizează aciclovir eficient ca substrat, prin urmare toxicitatea în celulele gazdă de mamifere este scăzută. Trifosfatul de aciclovir acționează ca un inhibitor, și ca substrat pentru ADN polimeraza specifică herpetică, împiedicând sinteza ulterioară a ADN-ului viral fără afectarea procesele celulare normale. Scăderea sensibilității la aciclovir este foarte rară la pacienții imunocompetenți.

Eficacitate și siguranță clinică

775 pacienți adulți (378 în grupul Bravilon versus 397 în grupul placebo) randomizați și tratați (771 populație ITT) cu cel puțin 4 episoade de herpes în anul precedent (dintre care 68,4% au avut ≥ 5 episoade) și cu simptome prodromale în cel puțin 50% din episoadele recurente au fost incluși într-un studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb (Bravilon 50 mg versus placebo) și au trebuit să își aplice tratamentul la primele simptome sau semne prodromale apărute. Rezultatele au arătat că administrarea unei singure doze de Bravilon 50 mg comprimate bucale mucoadezive a redus semnificativ timpul până la vindecarea leziunii veziculare primare: durata medie a fost de 5,03 zile în grupul Bravilon față de 5,95 zile în grupul placebo în ITT ($p=0,002$) și 7,0 zile față de 7,6 zile în mITT ($n=521$, $p=0,015$).

Bravilon a crescut semnificativ ($p=0,042$) procentul de pacienți care nu au dezvoltat leziuni veziculare primare (episoade herpetice limitate la simptome prodromale și/sau în stadiul papular) în grupul Bravilon (ITT, 34,9%) față de placebo (28,1%). În plus, Bravilon a redus semnificativ durata generală a episodului herpetic la 5,57 zile în grupul cu Bravilon față de 6,38 zile în grupul de control ($p=0,003$). Durata simptomelor (de exemplu, durere, furnicăături) ($p=0,0098$) și intensitatea simptomelor ($p=0,008$) au fost reduse în comparație cu grupul de control. În final, procentul de pacienți cu leziuni veziculare non-primare ($n=101$) a fost redus semnificativ în grupul Bravilon (ITT: 10,4% față de 15,7%; $p=0,037$).

În studiul pivotal, 85% dintre pacienți au aplicat Bravilon în interval de o oră după debutul simptomelor prodromale. Nu există date care să susțină eficacitatea Bravilon aplicat după formarea leziunilor veziculare.

În cadrul studiului, durata aderenței comprimatelor a depășit 6 ore pentru 88,5% dintre pacienți.

Siguranța nu a fost diferită în grupul Bravilon față de grupul de control.

Satisfacția pacienților a fost semnificativ mai mare în grupul Bravilon (81,8%) față de grupul placebo (72,4%, $p=0,002$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Bravilon la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul herpesului simplex oral (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Biodisponibilitatea aciclovir administrat pe cale orală este variabilă, cuprinsă în intervalul 15 și 30%. După administrarea aciclovir 200 mg comprimate, concentrațiile plasmatice maxime medii (C_{max}) sunt de $0,350 \pm 0,100$ $\mu\text{g/ml}$, iar T_{max} este cuprins între 1 și 3 ore. Legarea de proteinele plasmatice variază în intervalul 9 și 33%. Aciclovir este eliminat în principal nemodificat prin urină.

După aplicarea de Bravilon 50 mg comprimate bucale mucoadezive ca doză unică la voluntari sănătoși ($n=12$), C_{max} plasmatică medie a aciclovir a fost de aproximativ 28 ng/ml. C_{max} și ASC plasmatice au fost de aproximativ 10 ori și, respectiv, de 8 ori mai mici în urma aplicării Bravilon 50 mg comprimate bucale comparativ cu administrarea orală a unui comprimat de aciclovir 200 mg. C_{max} și T_{max} obținute în salivă au fost de 440 000 ng/ml și, respectiv, 7 ore.

Concentrațiile de aciclovir în salivă obținute la 56 pacienți din studiul de fază 3 sunt în concordanță cu cele obținute la voluntarii sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rezultatele unei game largi de teste de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* indică faptul că aciclovir este puțin probabil să prezinte un risc genetic pentru om.

Aciclovir nu s-a dovedit a fi cancerigen în studiile pe termen lung la șobolan și șoarece.

La șobolan și câine, numai la doze de aciclovir cu mult peste cele terapeutice au fost raportate efecte adverse asupra spermatogenezei, majoritar reversibile, asociate cu toxicitatea generală. Studiile efectuate cu aciclovir (administrat pe cale orală) pe două generații de șoareci nu au demonstrat niciun efect asupra fertilității.

Aciclovir administrat sistemic în teste standard de nivel internațional, nu a produs efecte embriotoxice sau teratogene la iepure, șobolan și șoarece. Într-un test non-standard la șobolan au fost observate anomalii fetale numai după doze subcutanate atât de mari încât au determinat apariția toxicității materne. Semnificația clinică a acestor dovezi nu a fost clarificată.

Studiile de toleranță locală (la nivelul mucoasei jugale de hamster) nu au evidențiat niciun fel de toxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Povidonă
Hipromeloză
Concentrat din proteine ale laptelui cu urme de lactoză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii din carton cu blistere cu doze unitare din Al/Al cu 1 x 1 sau 2 x 1 comprimate bucale mucoadezive.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15850/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025