

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitavig, 50 mg, tabletki adhezyjne podpoliczkowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg acyklowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza (śladowa ilość laktozy pochodzącej z koncentratu białek mleka).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki adhezyjne podpoliczkowe.

Tabletki barwy od białej do lekko żółtej, średnicy 8 mm, o jednej powierzchni płaskiej z wytłoczonym napisem „AL21”, a drugiej wypukłej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sitavig jest wskazany do stosowania w leczeniu nawracającej opryszczki wargowej u osób dorosłych z prawidłową odpornością, u których występują częste nawroty opryszczki (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawka pojedyncza. Podanie na dżiąsła.

##### *Dorośli*

Tabletkę adhezyjną podpoliczkową Sitavig 50 mg należy umieścić tylko raz w okolicy górnego dżiąsła (dół nadkłowy).

Produkt leczniczy Sitavig należy zastosować w ciągu godziny od pojawienia się przedmiotowych lub podmiotowych objawów zwiastujących (patrz punkt 5.1). Sitavig można podawać z pokarmami i napojami.

##### *Dzieci i młodzież*

Sitavig jest wskazany do stosowania tylko u osób dorosłych. Brak danych dotyczących stosowania u dzieci.

##### Sposób podawania

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed rozpoczęciem stosowania lub podaniem produktu leczniczego*

Produkt leczniczy Sitavig należy zastosować w ciągu godziny od pojawienia się przedmiotowych lub podmiotowych objawów zwiastujących. Tabletkę należy nałożyć suchym palcem, od razu po wyjęciu jej z blistra. Tabletkę należy umieścić na dżiąsło górnym tuż ponad siekaczem (dół nadkłowy) i przytrzymać, lekko uciskając zewnętrzną stronę górnej wargi przez 30 sekund, aby zapewnić dobre przyleganie. Aby zapewnić komfort, tabletkę należy przykleić stroną wypukłą do górnego dżiąsła, ale

można też przykleić drugą stronę. Sitavig można przykleić do wewnętrznej strony wargi zamiast do dziąsła. Jeśli u pacjenta występuje suchość jamy ustnej, powinien on wypić szklankę wody przed nałożeniem tabletki, aby zwilżyć błony śluzowe jamy ustnej i tym samym poprawić przyleganie tabletki.

Sitavig pozostaje w miejscu nałożenia i stopniowo ulega rozpuszczeniu w trakcie dnia.

W czasie, gdy tabletki Sitavig znajdują się na swoim miejscu, można normalnie przyjmować posiłki i napoje. Tabletki nie należy ssać, żuć ani połykać.

Należy unikać wszystkich czynności, które mogą osłabić przyleganie tabletki:

- dotykanie lub dociskanie tabletki, która już została nałożona;
- żucie gumy;
- szczotkowanie zębów w ciągu dnia, w którym nałożono tabletkę.

Jeżeli Sitavig nie przylega lub odklei się w ciągu pierwszych 6 godzin, należy niezwłocznie umieścić tę samą tabletkę w innym miejscu. Jeżeli nie można zastosować tej samej tabletki, należy ją zastąpić następną tabletką.

Jeżeli pacjent połknie tabletkę Sitavig w ciągu pierwszych 6 godzin, powinien wypić szklankę wody i umieścić nową tabletkę. Tabletkę można zastąpić tylko jeden raz.

Jeżeli tabletki Sitavig zostanie przypadkowo połknięta lub odklei się po upływie 6 godzin, nie należy stosować kolejnej tabletki.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na acyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Uczulenie na mleko lub produkty pochodzące z mleka.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Może dojść do przypadkowego połknięcia tabletki Sitavig. Jeśli nastąpi przypadkowe połknięcie tabletki Sitavig, zaleca się wypicie szklanki wody.

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Sitavig u pacjentów z osłabioną odpornością. Produktu Sitavig nie należy stosować u pacjentów ze zmniejszoną odpornością, ponieważ nie można wykluczyć zwiększenia się ryzyka rozwoju oporności na acyklowir.

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Sitavig po zastosowaniu, gdy już powstaną zmiany pęcherzowe. Z tego powodu produkt leczniczy Sitavig należy zastosować niezwłocznie po pojawieniu się przedmiotowych lub podmiotowych objawów zwiastujących.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Sitavig. Acyklowir jest eliminowany z moczem, głównie w postaci niezmienionej, w wyniku czynnego wydzielania kanalikowego. Mimo że stężenie acyklowiru w osoczu po podaniu produktu Sitavig jest małe, wszystkie jednocześnie podawane produkty lecznicze, które biorą udział w tym mechanizmie, mogą zwiększyć stężenie acyklowiru w osoczu. Niemniej jednak ze względu na małą dawkę i niewielki ogólny wpływ acyklowiru na organizm po zastosowaniu tabletki Sitavig, jest mało prawdopodobne, aby interakcje były istotne klinicznie.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Płodność

Brak doświadczenia dotyczącego wpływu produktu Sitavig w postaci tabletki adhezyjnej podpoliczkowej na płodność u ludzi. W badaniu z udziałem 20 mężczyzn z prawidłową liczbą

plemników, otrzymującym doustnie acyklowir w dawce do 1 g na dobę przez maksymalnie sześć miesięcy, nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na liczbę, ruchliwość ani morfologię plemników.

#### Ciąża

Wiele danych dotyczących stosowania u kobiet ciężarnych wskazuje na brak wad rozwojowych lub toksyczności u płodu lub noworodka po zastosowaniu acyklowiru. W związku z tym Sitavig można stosować w czasie ciąży, jeżeli jest to wskazane klinicznie.

#### Karmienie piersią

Ograniczone dane z badań z udziałem ludzi wskazują, że acyklowir podany ogólnoustrojowo przenika do mleka kobiecego. Ze względu na spodziewane małe wchłanianie substancji czynnej, można rozważyć zastosowanie produktu Sitavig w okresie karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Acyklowir nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sitavig opracowano na podstawie 1 badania klinicznego z udziałem 775 pacjentów, z których 378 otrzymywało tabletki Sitavig. Poniżej wymieniono działania niepożądane z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów [bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)].

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

<b>Reakcja niepożądana z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
<b>Pacjenci, u których w czasie badania stwierdzono jakąkolwiek reakcję niepożądaną związaną z lekiem</b>	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Ból głowy Zawroty głowy	Często* Niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Ból w miejscu podania Podrażnienie w miejscu podania	Często* Niezbyt często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Nudności Aftowe zapalenie jamy ustnej Ból dziąsła	Niezbyt często** Niezbyt często Niezbyt często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Rumień	Niezbyt często

\* Występowały często także w grupie placebo.

\*\* Występowały często w grupie placebo.

Miejscowe reakcje niepożądane prawdopodobnie związane z lekiem występują niezbyt często ( $< 1\%$ ) i obejmują zapalenie jamy nosowej i gardła, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, aftowe zapalenie jamy ustnej i ból dziąsła. Nie stwierdzono konieczności przerwania stosowania produktu Sitavig ze względu na działania niepożądane.

### **4.9 Przedawkowanie**

Wchłanianie acyklowiru i jego całkowity wpływ na organizm po podaniu tabletek Sitavig są minimalne. Z tego względu ryzyko przedawkowania jest mało prawdopodobne.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05AB01.

#### Mechanizm działania

Acyklowir jest lekiem przeciwwirusowym, który *in vitro* silnie działa na wirusy *Herpes simplex* (HSV, ang. Herpes Simplex Virus) typu 1 i 2. Hamujące działanie acyklowiru na HSV1 i HSV2 jest wysoce wybiórcze.

Po wnikięciu do komórek zakażonych wirusem opryszczki, acyklowir ulega fosforylacji do czynnego związku, trifosforanu acyklowiru. Pierwszy etap tego procesu zależy od obecności kinazy tymidynowej (TK), enzymu kodowanego przez wirus HSV. W prawidłowych, niezakażonych komórkach enzym kinaza tymidynowa nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu i dlatego toksyczność dla komórek ssaków jest mała. Trifosforan acyklowiru działa jako inhibitor i substrat specyficznej polimerazy DNA wirusa i uniemożliwia dalszą syntezę wirusowego DNA, nie wywierając wpływu na prawidłowe procesy komórkowe. U pacjentów z prawidłową odpornością zmniejszenie wrażliwości na acyklowir występuje bardzo rzadko.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu uczestniczyło 775 dorosłych pacjentów, których przyporządkowano losowo do dwóch grup (378 do grupy otrzymującej produkt Sitavig i 397 do grupie placebo) i leczono (populacja ITT obejmowała 771 osób); pacjentów, którzy w poprzednim roku mieli co najmniej 4 nawroty opryszczki (w tej grupie u 68,4% stwierdzono  $\geq 5$  nawrotów) i objawy zwiastujące występowały w co najmniej 50% nawrotów, zakwalifikowano do badania fazy 3., z losowym przyporządkowaniem do grupy otrzymującej Sitavig (50 mg) lub placebo. Badanie prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, a uczestnicy mieli zastosować lek zaraz po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zwiastujących. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że po podaniu pojedynczej dawki produktu Sitavig, 50 mg, tabletki adhezyjne podpoliczkowe, znacząco skraca się czas gojenia się pierwotnych zmian pęcherzykowych: średni czas wynosił 5,03 dni w grupie Sitavig vs 5,95 dni w grupie placebo ITT ( $p = 0,002$ ) i 7,0 dni vs 7,6 dni w grupie mITT ( $n = 521$ ,  $p = 0,015$ ). W wyniku stosowania produktu Sitavig znacząco zwiększył się ( $p = 0,042$ ) odsetek pacjentów, u których nie rozwinęły się główne zmiany pęcherzykowe (nawrót opryszczki przerwany w fazie objawów prodromalnych lub powstawania grudek) w grupie Sitavig (ITT, 34,9%) vs placebo (28,1%). Ponadto dla produktu Sitavig stwierdzono istotne skrócenie całkowitego czasu trwania nawrotu opryszczki do 5,57 dni w grupie Sitavig w porównaniu z 6,38 dni w grupie kontrolnej ( $p = 0,003$ ). Czas trwania objawów (np. ból, mrowienie) ( $p = 0,0098$ ) był krótszy, a nasilenie objawów ( $p = 0,008$ ) mniejsze, w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto odsetek pacjentów z wtórnymi zmianami pęcherzowymi ( $n = 101$ ) był istotnie zmniejszony w grupie otrzymującej Sitavig (ITT: 10,4% w porównaniu z 15,7%;  $p=0,037$ ).

W badaniu zasadniczym 85% pacjentów zastosowało Sitavig w ciągu godziny od wystąpienia objawów zwiastujących. Brak danych potwierdzających skuteczność produktu Sitavig zastosowanego po utworzeniu się zmian pęcherzowych.

W badaniu okres przylegania tabletki przekraczał 6 godzin u 88,5% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa w grupie otrzymującej Sitavig był taki sam, jak w grupie kontrolnej.

Zadowolenie pacjentów było znacząco większe w grupie otrzymującej Sitavig (81,8%) niż w grupie placebo (72,4%,  $p=0,002$ ).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność acyklowiru podawanego doustnie waha się od 15 do 30%. Po podaniu acyklowiru w tabletkach 200 mg średnie maksymalne stężenie leku w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosiło  $0,350 \pm 0,100 \mu\text{g/ml}$ , a wartość  $T_{max}$  była obserwowana między 1. a 3. godziną. Poziom wiązania z białkami osocza zawiera się w przedziale od 9 do 33%. Większość acyklowiru ulega eliminacji w postaci niezmienionej, z moczem.

Po zastosowaniu pojedynczej dawki produktu Sitavig, 50 mg, tabletki adhezyjne podpoliczkowe zdrowym ochotnikom (n=12) średnia wartość  $C_{max}$  acyklowiru w osoczu wynosiła około 28 ng/ml. Wartości  $C_{max}$  i AUC w osoczu były odpowiednio 10-krotnie i 8-krotnie mniejsze po podaniu produktu Sitavig, 50 mg, tabletki adhezyjne podpoliczkowe niż po doustnym podaniu 200 mg acyklowiru w postaci tabletek. Wartości  $C_{max}$  i  $T_{max}$  oznaczane w ślinie wynosiły odpowiednio 440 000 ng/ml i 7 godzin.

Stężenia acyklowiru w ślinie, zmierzone u 56 pacjentów w badaniu fazy 3, są zgodne z wartościami uzyskanymi u zdrowych ochotników.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań mutagenności prowadzonych w szerokim zakresie *in vitro* i *in vivo* wskazują, że acyklowir prawdopodobnie nie stanowi dla człowieka zagrożenia pod względem genotoksyczności. W długoterminowych badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego acyklowiru.

Zwykle przemijający niepożądany wpływ na spermatogenezę, związany z ogólną toksycznością u szczurów i psów, obserwowano tylko po zastosowaniu acyklowiru w dawkach znacznie przekraczających dawki terapeutyczne. W badaniach na dwóch pokoleniach myszy nie zaobserwowano wpływu acyklowiru (podawanego doustnie) na płodność.

Po ogólnoustrojowym podaniu acyklowiru w testach standardowych zatwierdzonych międzynarodowo nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogennego u królików, szczurów i myszy. W niestandardowym teście u szczurów zaobserwowano nieprawidłowości płodów tylko po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że wystąpiła toksyczność u matek. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

W badaniach tolerancji miejscowej (podawanie na podpoliczkową błonę śluzową u chomików) nie stwierdzono toksyczności.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon  
Hypromeloza  
Koncentrat białek mleka ze śladową ilością laktozy  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry jednodawkowe Aluminium/Aluminium w pudełkach tekturowych zawierających 2 blistry po 1 tabletkę.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych zaleceń dotyczących usuwania.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BioAlliance Pharma  
49 boulevard du Général Martial Valin  
75015 Paryż, Francja  
Telefon: + 33 (0)1 45 58 76 00

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21151

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-04-23

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**