RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HerpMed Labiale “50 mg, compresse buccali mucoadesive”.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di aciclovir.

Eccipiente con effetti noti: lattosio (tracce di lattosio derivate dal concentrato di proteine del latte).

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa buccale mucoadesiva.

Compresse di 8 mm di colore bianco tendente al giallo chiaro con un lato arrotondato ed uno piatto recante l’incisione “AL21”.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HerpMed Labiale è indicato per il trattamento dell’*herpes labialis* ricorrente nei pazienti adulti immunocompetenti affetti da episodi frequenti di herpes (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Dose unica. Uso gengivale.

Adulti
HerpMed Labiale 50 mg compressa buccale mucoadesiva deve essere applicata una sola volta nella regione della gengiva superiore (fossa canina).

HerpMed Labiale deve essere applicato entro un’ora dalla comparsa dei sintomi o dei segni prodromici (vedere paragrafo 5.1). HerpMed Labiale può essere applicato in concomitanza all’assunzione di cibo e bevande.

Popolazione pediatrica
HerpMed Labiale è indicato esclusivamente negli adulti. Non sono disponibili dati relativi all’uso del medicinale nei bambini.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/12/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

HerpMed Labiale deve essere applicato entro un'ora dalla comparsa di un qualsiasi sintomo o segno prodromico. La compressa deve essere posizionata con le dita asciutte immediatamente dopo averla tolta dal blister. Applicare la compressa sulla gengiva superiore sopra un dente incisivo (fossa canina); tenere la compressa *in loco* per 30 secondi esercitando una leggera pressione sul labbro superiore per garantirne l'adesione. Per maggiore comodità, applicare la compressa dalla parte del lato arrotondato, anche se entrambi i lati possono essere utilizzati. HerpMed Labiale può essere usato anche se aderisce all'interno del labbro invece che sulla gengiva. I pazienti affetti da secchezza della bocca devono bere un bicchiere di acqua prima dell'applicazione della compressa in modo da inumidire le membrane mucose e favorire così l'adesione della compressa.

Una volta eseguita l'applicazione, HerpMed Labiale rimane in posizione e si dissolve gradualmente nel corso della giornata.

Una volta che HerpMed Labiale è posizionato il cibo e le bevande possono essere assunte normalmente. La compressa non deve essere succhiata, né masticata o ingerita.

È necessario evitare qualsiasi situazione che potrebbe compromettere l'adesione della compressa:

- Toccare o fare pressione su una compressa già collocata.
- Consumare gomme da masticare.
- Spazzolare i denti il giorno del trattamento.

In caso di scarsa adesione o di distacco entro le prime sei ore dopo l'applicazione, riposizionare immediatamente la stessa compressa. Se la compressa non può essere riposizionata, deve essere applicata una nuova compressa.

Nel caso in cui HerpMed Labiale venga ingerito entro le prime sei ore dall'applicazione, il paziente deve bere un bicchier d'acqua e occorre applicare una nuova compressa. La compressa deve essere sostituita solo una volta.

In caso di distacco o ingestione accidentale di HerpMed Labiale dopo sei ore, la compressa non deve essere sostituita.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad aciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allergia al latte o ai derivati del latte.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

HerpMed Labiale potrebbe essere ingerito accidentalmente: in tal caso, si raccomanda di bere un bicchiere d'acqua.

Non sono noti casi di uso di HerpMed Labiale in pazienti immunocompromessi. HerpMed Labiale non va utilizzato in pazienti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

immunocompromessi dato che non è possibile escludere un aumento del rischio di resistenza all'aciclovir.

L'efficacia di HerpMed Labiale applicato su lesioni vescicolari già formate non è stata dimostrata. Pertanto, questo medicinale deve essere usato esclusivamente non appena compaiono sintomi o segni prodromici.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con HerpMed Labiale. L'aciclovir è eliminato principalmente in forma immodificata con l'urina per secrezione tubulare attiva. Sebbene le concentrazioni plasmatiche di aciclovir in seguito all'applicazione di HerpMed Labiale siano basse, la somministrazione concomitante di qualsiasi medicinale in grado di competere con il suo meccanismo di azione potrebbe aumentare la concentrazione plasmatica di aciclovir Tuttavia, a causa del basso dosaggio e della ridotta esposizione sistemica dell'aciclovir in seguito all'applicazione di HerpMed Labiale, è poco probabile che si verifichino interazioni clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità
Non c'è esperienza dell'effetto di HerpMed Labiale compressa buccale mucoadesiva sulla fertilità femminile negli esseri umani. In uno studio su 20 pazienti maschi con conta spermatica normale, la somministrazione di dosi orali di aciclovir fino a 1 g/die per un massimo di sei mesi non ha fatto registrare alcun effetto clinicamente significativo sulla conta, sulla motilità o sulla morfologia spermatica.

Gravidanza
Un ampio numero di dati in donne in gravidanza indica che l'aciclovir non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Di conseguenza HerpMed Labiale può essere usato durante la gravidanza, se clinicamente necessario.

Allattamento
Un numero limitato di dati negli esseri umani evidenzia che l'aciclovir passa nel latte materno in seguito a somministrazione sistemica. Dato il basso tasso di assorbimento atteso di HerpMed Labiale, HerpMed Labiale può esser preso in considerazione durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

HerpMed Labiale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di HerpMed Labiale si basa su uno studio clinico condotto su 775 pazienti, dei quali 378 hanno ricevuto HerpMed Labiale. Di seguito sono

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

elencate le reazioni avverse per classificazione sistemica organica e frequenza: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse (ADR) osservate più di frequente sono patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione.

Classificazione delle reazioni avverse per sistemi e organi	Frequenza
Pazienti che hanno sperimentato reazioni avverse correlate durante lo studio	
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comune*
Capogiri	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore nel sito di applicazione	Comune*
Irritazione nel sito di somministrazione	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Nausea	Non comune**
Stomatite aftosa	Non comune
Dolore gengivale	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Eritema	Non comune

*** Comune anche nel gruppo trattato con placebo; ** Comune nel gruppo trattato con placebo**

Le reazioni avverse locali sospette associate al farmaco non sono comuni (<1%) e includono dolore nel sito di applicazione, irritazione nel sito di applicazione, stomatite aftosa e dolore gengivale. L'uso di HerpMed Labiale non è stato interrotto a causa delle reazioni avverse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

In seguito all'applicazione di HerpMed Labiale vengono registrati valori minimi di assorbimento ed esposizione sistemica dell'aciclovir. Pertanto, il sovradosaggio è improbabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 05/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gruppo farmacoterapeutico: antivirali ad azione diretta, nucleosidi e nucleotidi, esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AB01.

Meccanismo d'azione

L'aciclovir è un antivirale con un'elevata attività *in vitro* contro i virus *Herpes Simplex* (HSV) di tipo 1 e 2. La sua attività inibitoria contro HSV1 e HSV2 è altamente selettiva.

Una volta entrato nelle cellule infettate dall'herpes, l'aciclovir viene fosforilato nel composto attivo aciclovir trifosfato. Il primo stadio del processo di fosforilazione è dipendente dalla presenza della timidina chinasi codificata dal HSV. L'enzima timidina chinasi (TK) delle cellule normali, non infette, non usa l'aciclovir come substrato effettivo, quindi il livello di tossicità nelle cellule ospiti dei mammiferi rimane basso. L'aciclovir trifosfato agisce sia come substrato che come inibitore della DNA-polimerasi specifica dell'herpes bloccando il proseguimento della sintesi del DNA virale senza interferire con i normali processi cellulari. Nei pazienti immunocompetenti, è molto raro che si produca una diminuzione della sensibilità ad aciclovir.

Efficacia e sicurezza clinica

È stato condotto uno studio di fase III, in doppio cieco e randomizzato (HerpMed Labiale 50 mg vs placebo) su 775 pazienti adulti (378 nel gruppo trattato con HerpMed Labiale e 397 in quello trattato con placebo), randomizzati e trattati (popolazione ITT pari a 771 pazienti), con almeno quattro episodi di herpes nell'anno precedente (di questi, il 68,4% presentava ≥ 5 episodi) e sintomi prodromici in almeno il 50% degli episodi ricorrenti. I pazienti dovevano applicare il trattamento alla prima comparsa dei sintomi o dei segni prodromici. I risultati hanno dimostrato che la somministrazione di una dose unica di HerpMed Labiale 50 mg compressa buccale mucoadesiva ha ridotto considerevolmente il tempo di guarigione della lesione vescicolare primaria: la mediana della durata è risultata pari a 5,03 giorni nel gruppo trattato con HerpMed Labiale rispetto a 5,95 giorni nel gruppo trattato con placebo nella popolazione ITT ($p = 0,002$) e di 7,0 giorni rispetto a 7,6 giorni nella popolazione ITT modificata ($n. = 521$, $p = 0,015$). HerpMed Labiale è in grado di aumentare in maniera significativa ($p = 0,042$) la percentuale dei pazienti che non sviluppa lesioni vescicolari primarie (episodi di herpes che scompaiono nella fase dei sintomi prodromici e/o in quella papulare) nel gruppo trattato con HerpMed Labiale (ITT, 34,9%) rispetto al gruppo trattato con placebo (28,1%). Inoltre, HerpMed Labiale ha portato ad una diminuzione significativa della durata complessiva dell'episodio di herpes (5,57 giorni nel gruppo HerpMed Labiale rispetto a 6,38 giorni in quello di controllo, $p = 0,003$). La durata dei sintomi (ad es. dolore, formicolio) ($p = 0,0098$) e la loro intensità ($p = 0,008$) sono risultati inferiori rispetto al gruppo di controllo. Infine, la percentuale dei pazienti che hanno sperimentato lesioni vescicolari non primarie ($n. = 101$) è diminuita considerevolmente nel gruppo HerpMed Labiale (ITT: 10,4% vs 15,7%; $p = 0,037$).

Nello studio cardine, l'85% dei pazienti ha applicato HerpMed Labiale entro un'ora dall'insorgenza dei sintomi prodromici. Non sono disponibili dati a sostegno dell'efficacia dell'applicazione di HerpMed Labiale dopo la formazione delle lesioni vescicolari.

L'aderenza della compressa nel corso dello studio ha avuto una durata superiore alle sei ore nell'88,5% dei pazienti.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/12/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non sono state riscontrate differenze in termini di sicurezza nel gruppo trattato con HerpMed Labiale rispetto a quello di controllo.

La soddisfazione dei pazienti è stata superiore in maniera statisticamente significativa nel gruppo HerpMed Labiale (81,8%) rispetto a quello trattato con placebo (72,4%, p = 0,002).

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con HerpMed Labiale in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento dell'herpes simplex labialis (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione orale, la biodisponibilità di aciclovir è variabile e oscilla tra il 15 e il 30%. In seguito alla somministrazione di aciclovir in compresse da 200 mg, le concentrazioni plasmatiche medie di picco (C_{max}) sono pari a 0,350 ± 0,100 µg/ml e il T_{max} viene osservato da una a tre ore dopo la somministrazione. Il legame con le proteine plasmatiche è compreso tra il 9 e il 33%. L'aciclovir è escreto principalmente in forma immodificata con l'urina.

In seguito all'applicazione di una dose unica di HerpMed Labiale 50 mg compresse buccali mucoadesive in 12 volontari sani, la C_{max} plasmatica media dell'aciclovir è stata di circa 28 ng/ml. La C_{max} e l'AUC nel plasma hanno fatto registrare, rispettivamente, valori dieci e otto volte inferiori in seguito all'applicazione di HerpMed Labiale 50 mg compressa buccale mucoadesiva rispetto alla somministrazione di aciclovir in compresse da 200 mg sempre per via orale. La C_{max} e la $T_{max,}$ osservate nella saliva hanno evidenziato valori pari a, rispettivamente, 440 000 ng/ml e 7 ore.

I dati relativi alle concentrazioni di aciclovir nella saliva, ottenuti da 56 pazienti facenti parte dello studio di fase III, sono coerenti con quelli ottenuti dai volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi *in vitro* e *in vivo* indicano che l'aciclovir non comporta un rischio genetico per l'uomo.

In studi a lungo termine sul ratto e sul topo, l'aciclovir non è risultato cancerogeno.

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici ampiamente reversibili sulla spermatogenesi solo a dosaggi sistemici notevolmente superiori a quelli terapeutici. Studi su due generazioni nel topo non hanno evidenziato effetti dell'aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità.

In test convenzionali, accettati internazionalmente, la somministrazione sistemica di aciclovir non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti e topi. In una prova sperimentale non compresa nei test di teratogenesi convenzionali, si sono osservate anormalità del feto dopo la somministrazione di dosi sottocutanee di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici sulla madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studi di tolleranza locale (sulla mucosa geniena dei criceti) non hanno evidenziato alcuna tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Povidone
Ipromellosa
Concentrato di proteine del latte con tracce di lattosio
Silice colloidale anidra
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 30 ºC.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister per dose unitaria in alluminio/alluminio in confezioni da 2x1 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vectans Pharma, con sede in 230 Bureaux de la Colline,
92213 Saint-Cloud, Cedex, Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041535016 - "50 Mg Compresse Buccali Mucoadesive" 2x1 Compresse In Blister Monodose Al/Al.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Data della prima autorizzazione: 25/11/2013 (G.U. 13/12/2013).
Data del rinnovo più recente: *da completare a livello nazionale.*

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).