

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sitavig 50 mg, bukkalitabletit, kiinnittyviä.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg asikloviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi (pieniä laktoosimääriä maitoproteiiniivisteestä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Bukkaalitabletti, kiinnittyvä

Valkoinen tai hieman kellertävä 8 mm:n tabletti, jonka toinen puoli on kupera ja toinen litteä, jossa on kaiverrus "AL21".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sitavig-valmiste on tarkoitettu uusiutuvan huuliherpeksen hoitoon immuunivasteeltaan normaaleilla aikuisilla, joilla on toistuvia herpesjaksoja (ksa. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kerta-annos. Ikeniin.

Aikuiset

Sitavig 50 mg kiinnittyviä bukkalitabletteja saa käyttää vain yhden kerran ylempien ikenien alueelle (canine fossaan).

Sitavig on asetettava paikalleen tunnin kuluessa ennakko-oireiden tai merkkien ilmaantumisesta (ks. kohta 5.1). Sitavigia voidaan käyttää samanaikaisesti ruuan ja juoman nauttimisen kanssa.

Pediatriset potilaat

Sitavig on tarkoitettu vain aikuisille. Tietoja lasten hoidossa ei ole saatavilla.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Sitavig on asetettava paikalleen tunnin kuluessa ennakko-oireiden tai merkkien ilmaantumisesta. Tabletti on asetettava kuivalla sormella välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu läpipainopakkauksesta. Tabletti asetetaan yläkeneen, aivan etuhampaan yläpuolelle (kulmahammakuoppaan) ja pidetään paikallaan painamalla ylähuulen ulkopuolta kevyesti 30 sekunnin ajan niin että tabletti kiinnittyy. Mukavuuden vuoksi aseta tabletin kupera puoli yläkeneen, mutta kumpikin tabletin puoli voidaan asettaa. Sitavig-tablettia voidaan käyttää, jos se kiinnittyy huulen

sisäpuolelle ikenen sijasta. Suun kuivumisesta kärsivien potilaiden on syytä juoda lasi vettä ennen tabletin asettamista suun limakalvojen kostuttamiseksi, jotta tabletti kiinnittyisi helpommin.

Kun Sitavig on asetettu, se pysyy paikallaan ja liukenee vähitellen päivän kuluessa.

Syödä ja juoda voi normaalisti, kun Sitavig on paikallaan. Tablettia ei pidä imeskellä, pureskella tai niellä.

Vältä kaikkia tilanteita, jotka voivat heikentää tabletin pysymistä paikallaan:

- paikalleen asetetun tabletin koskettaminen tai painaminen
- purukumin käyttö
- hampaiden harjaaminen hoitovuorokauden aikana.

Jos Sitavig ei tartu tai putoaa pois ensimmäisen kuuden tunnin aikana, sama tabletti tulee asettaa paikalleen välittömästi uudestaan. Jos tablettia ei voi asettaa uudestaan, uusi tabletti tulee asettaa.

Jos Sitavig niellään ensimmäisen kuuden tunnin aikana, potilaan on juotava lasillinen vettä ja asetettava uusi tabletti paikalleen. Tabletin saa korvata uudella vain kerran.

Jos Sitavig putoaa tai tabletti niellään vahingossa kuuden tunnin jälkeen, uutta tablettia ei saa asettaa.

4.3 Vasta-aineet

Yliherkkyys asikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Allergisuus maidolle tai maidon johdannaisille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tahaton Sitavig-tablettien nieleminen voi tapahtua. Jos Sitavig-tabletti niellään vahingossa, on suositeltavaa juoda lasi vettä.

Sitavig-tablettien käytöstä immuunipuutteisilla potilailla ei ole kokemusta. Sitavig-tabletteja ei tule käyttää immuunipuutteisilla potilailla, sillä lisääntynyttä asikloviiri-resistenssin vaaraa ei voida sulkea pois.

Sitavigin tehoa ei ole todistettu, kun se on asetettu paikalleen sen jälkeen, kun rakkulaiset leesiot ovat jo muodostuneet. Siksi Sitavig on asetettava paikalleen välittömästi ennako-oireiden tai merkkien ilmaannuttua.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu Sitavig-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa. Asikloviiri eliminoiduu pääasiassa muuttumattomana virtsaan aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Vaikka asikloviirin pitoisuudet plasmassa ovat Sitavig-valmisteen antamisen jälkeen alhaisia, mikä tahansa samanaikaisesti annettu lääkevalmiste, joka kilpailee tämän mekanismin kanssa, saattaa nostaa asikloviirin pitoisuutta plasmassa. Koska Sitavig-valmisteen asettamisen jälkeen saatu annos on pieni ja asikloviirin systeeminen altistus vähäinen, yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kuitenkaan kliinistä merkitystä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Kiinnittyvän Sitavig-bukkaalitabletin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole kokemusta. Tutkimuksessa, johon osallistui 20 miestä, joilla oli normaali siittiöiden määrä, todettiin, että suun kautta enintään 1 g annoksina vuorokaudessa enintään kuuden kuukauden ajan annetulla asikloviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan tai neonataaliseen toksisuuteen raskaana olevilla naisilla. Sitavig-valmistetta voidaan siis käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Niukat tiedot ihmisillä tehdyistä tutkimuksista osoittavat, että asikloviiri kulkeutuu äidinmaitoon systeemisen annon jälkeen. Kun otetaan huomioon Sitavig-valmisteen oletettu vähäinen imeytyminen, Sitavig-valmisteen käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sitavig ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Sitavig-valmisteen turvallisuusprofiili perustuu yhteen kliiniseen tutkimukseen, johon osallistui 775 potilasta. Näistä 775 potilaasta 378 sai Sitavig-valmistetta. Haittatapahtumat elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden perusteella on lueteltu alla (hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset luetellaan esiintyvyyksryhmissä vakavuudeltaan laskevassa järjestyksessä. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat.

Haittavaikutus elinjärjestelmän mukaan	Esiintyvyys
Potilaat, joilla oli jokin lääkkeeseen liittyvä haittavaikutus tutkimuksen aikana	
Hermosto Päänsärky Huimaus	Yleinen* Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Annostuspaikan kipu Annostuspaikan ärsytys	Yleinen* Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö Pahoinvointi Aftainen suutulehdus Kipu ikenissä	Melko harvinainen** Melko harvinainen Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος Punoitus	Melko harvinainen

* Yleinen myös lumeryhmässä; **Yleinen lumeryhmässä

Oletetut lääkkeeseen liittyvät paikalliset haittavaikutukset ovat harvinaisia ($< 1\%$) ja niitä ovat annostuspaikan kipu, aftainen suutulehdus ja kipu ikenissä. Sitavig-hoidon lopettamista haittavaikutuksen vuoksi ei esiintynyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Asikloviirin imeytyminen ja systeeminen altistus Sitavig-valmisteen paikalleen asettamisen jälkeen on erittäin vähäistä. Sen vuoksi yliannostuksen vaara on epätodennäköinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteisokopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB01.

Vaikutusmekanismi

Asikloviiri on virukseen vaikuttava lääkeaine, joka tehoaa erittäin hyvin *in vitro* herpes simplex-viruksen (HSV) tyyppiä 1 ja 2 vastaan. Asikloviiri estää HSV1- ja HSV2-virusia hyvin selektiivisesti. Päästyään herpesksen infektoimiin soluihin asikloviiri fosforyloituu aktiiviseksi asikloviirifosfaattiyhdisteeksi. Tämän prosessin ensimmäinen vaihe on riippuvainen HSV:n koodaaman tymidiinikinaasin esiintymisestä. Normaalien infektoitumattomien solujen tymidiinikinaasientsyymi ei käytä asikloviiria tehokkaasti substraattina, joten nisäkässolujen toksisuus on matala. Asikloviirifosfaatti toimii herpes-spesifisen DNA-polymeraasin estäjänä ja substraattina, estäen viruksen DNA-synteesiä vaikuttamatta solun normaaleihin prosesseihin. Asikloviiriherkkyyden alentuminen on hyvin harvinaista immuunijärjestelmältään normaalilla potilaalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

775 aikuispotilasta (378 Sitavig-ryhmässä ja 397 lumeryhmässä), jotka satunnaistettiin, joilla oli vähintään 4 hoidettua herpes-episodia edellisenä vuonna (joista 68,4 prosentilla oli ≥ 5 episodia) ja joilla ainakin 50 prosenttiin uusiutuvista episodeista kuului ennako-oireita (ITT-populaatio 771), otettiin mukaan faasin 3 satunnaistettuun (Sitavig 50 mg verrattuna plaseboon) kaksoissokkotutkimukseen. Potilaiden oli käytettävä lääkettä heti kun ensimmäiset ennako-oireet ja merkit ilmaantuivat. Tulokset osoittivat, että Sitavig 50 mg kiinnittyvän bukkaalitabletin lyhensi merkittävästi primaarisen rakkulaisen leesion paranemiseen kulunutta aikaa: mediaanikesto oli 5,03 vuorokautta Sitavig-ryhmässä verrattuna plaseboryhmän 5,95 vuorokauteen ITT-populaatiossa ($p = 0,002$) ja 7,0 vuorokautta verrattuna 7,6 vuorokauteen mITT-populaatiossa ($n = 521$, $p = 0,015$). Sitavig käyttäminen kerta-annoksena lisäsi merkittävästi ($p = 0,042$) niiden potilaiden lukumäärää, joille ei tullut primaarisia rakkulaisia leesioita (herpes-episodit keskeytyivät ennako-oireiden esiintymisen vaiheessa ja/tai papulaarisessa vaiheessa) Sitavig-ryhmässä (ITT, 34,9 %) verrattuna plaseboon (28,1 %). Lisäksi Sitavig lyhensi merkittävästi herpes-episodin kokonaiskestoa: Sitavig-ryhmässä se oli 5,57 vuorokautta verrattuna kontrolliryhmän 6,38 vuorokauteen ($p = 0,003$). Oireiden (esim. kipu, pistely) ($p = 0,0098$) kesto ja oireiden voimakkuus ($p = 0,008$) vähenivät kontrolliryhmään verrattuna. Lisäksi niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli ei-primaarisia ($n = 101$) rakkulaisia leesioita väheni merkittävästi Sitavig-ryhmässä (ITT: 10,4 % vs 15,7 %; $p = 0,037$).

Päätutkimuksessa 85 % potilaista käytti Sitavig-valmistetta 1 tunnin kuluessa ennakko-oireiden alkamisesta. Tietoja Sitavig-valmisteen tehoamisesta silloin, kun sitä on käytetty rakkulaisten leesioiden jo muodostuttua, ei ole.

Tutkimuksessa tabletin kiinnittymisen kesto oli pitempi kuin 6 tuntia 88,5 prosentilla potilaista.

Turvallisuudessa ei ollut eroja Sitavig-ryhmän ja kontrolliryhmän välillä.

Potilastyytyväisyys oli merkitsevästi suurempi Sitavig-ryhmässä (81,8 %) kuin plaseboryhmässä (72,4 %, $p = 0,002$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Sitavigin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän herpes simplex labialiksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annetun asikloviirin hyötyosuus vaihtelee välillä 15 - 30 %. Asikloviiri 200 mg tablettien antamisen jälkeen keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) ovat $0,350 \pm 0,100 \mu\text{g/ml}$ ja T_{max} havaitaan 1 ja 3 tunnin välillä. Sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee välillä 9 - 33 %. Suurin osa asikloviirista poistuu muuttumattomana virtsan mukana.

Sen jälkeen kun Sitavig 50 mg kiinnittyvä bukkaalitabletti asetettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille ($n = 12$), asikloviirin keskimääräinen C_{max} plasmassa oli noin 28 ng/ml. Plasman C_{max} oli noin 10 kertaa alhaisempi ja AUC noin 8 kertaa alhaisempi Sitavig 50 mg kiinnittyvä bukkaalisen tabletin asettamisen jälkeen verrattuna 200 mg:n asikloviiritabletin ottamiseen suun kautta. Syljestä mitattu C_{max} oli 440 000 ng/ml ja T_{max} 7 tuntia.

Asikloviirin pitoisuus syljessä 56 potilaalla faasin 3 tutkimuksessa on yhdenmukainen ja heijastaa terveiltä vapaaehtoisilta mitattuja pitoisuuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Monien *in vitro* ja *in vivo* tehtyjen mutageenisuustestien tulokset osoittavat, että asikloviiri ei todennäköisesti aiheuta geneettistä vaaraa ihmiselle.

Pitkäaikaisissa rotta- ja hiirikokeissa asikloviirin ei ole todettu olevan karsinogeeninen.

Rotilla ja koirilla on raportoitu enimmäkseen reversiibeilejä haittavaikutuksia spermantuotantoon kokonaistoksisuuteen liittyen vain hoitoannoksia paljon suuremmilla asikloviiriannoksilla. Hiirillä tehdyissä kahden sukupolven kokeissa ei todettu (suun kautta annetulla) asikloviirilla mitään vaikutusta hedelmällisyyteen.

Asikloviirin systeeminen antaminen kansainvälisesti hyväksytyissä vakiotesteissä ei aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kaniineilla, rotilla eikä hiirillä. Rotilla tehdyissä muissa kuin vakiotesteissä sikiöepämuodostumia havaittiin vasta, kun subkutaaniset annokset olivat niin suuria, että ne aiheuttivat emolle toksisuutta. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

(Hamsterin poskien limakalvoissa tehdyissä) paikallista siedettävyyttä koskeneissa tutkimuksissa ei ilmennyt toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Hypromelloosi
Maitoproteiinitiviste, jossa on pieniä laktoosimääriä
Kolloidinen vedetön pioksidi
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini-kerta-annosläpipainopakkaukset 2x1 tabletin pahvikoteloissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vectans Pharma
230 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud cedex – Ranska
Puh: +33 141 219 016

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30235

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.04.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.12.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.01.2018