ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HerpesMed® 50 mg mucoadhäsive Buccaltabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Aciclovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Spuren von Lactose aus Milchproteinkonzentrat, Natriumdodecylsulfat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Mucoadhäsive Buccaltablette.
Weiße bis hellgelbe, 8 mm große Tabletten mit einer gewölbten Seite und einer flachen Seite mit der Prägung „AL21“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HerpesMed wird angewendet zur Behandlung von rezidivierendem Herpes labialis bei immunkompetenten Erwachsenen mit häufigen Herpesepisoden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einzeldosis. Zur Anwendung am Zahnfleisch.

Erwachsene
Die HerpesMed 50 mg mucoadhäsive Buccaltablette ist nur einmal pro Episode auf das obere Zahnfleisch zu applizieren.
HerpesMed ist anzuwenden, sobald Frühsymptome oder erste Anzeichen von Herpes labialis auftreten (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche
HerpesMed ist nur zur Behandlung Erwachsener angezeigt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von HerpesMed bei Kindern sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels
HerpesMed ist anzuwenden, sobald Frühsymptome oder erste Anzeichen von Herpes labialis auftreten. Die Tablette ist unmittelbar nach der Entnahme aus der Blisterpackung mit einem trockenen Finger anzuwenden. Die Tablette wird auf das obere Zahnfleisch direkt über dem zweiten Schneidezahn platziert und dort mit leichtem Druck auf die Oberlippe 30 Sekunden lang festgehalten, um die Haftung zu gewährleisten. Für besseren Halt soll die gewölbte Seite auf das obere Zahnfleisch platziert werden, es können jedoch beide Seiten der Tablette verwendet werden. HerpesMed kann

auch angewendet werden, wenn es an der Innenseite der Lippe statt am Zahnfleisch haftet. Patienten, die unter Mundtrockenheit leiden, sollen vor der Anwendung der Tablette ein Glas Wasser trinken, um die Mundschleimhaut zu befeuchten und so das Anhaften der Tablette zu fördern.

Einmal platziert, bleibt HerpesMed in Position und löst sich im Laufe des Tages allmählich auf. Nahrungsmittel und Getränke können wie gewohnt verzehrt werden, wenn HerpesMed platziert ist. Die Tablette darf nicht gelutscht, gekaut oder geschluckt werden.
Alle Situationen, die die Adhäsion der Tablette beeinträchtigen könnten, sind zu vermeiden:

- Berühren oder Drücken der bereits platzierten Tablette
- Kaugummi kauen
- Zähneputzen während dem Behandlungstag

Wenn HerpesMed nicht haftet oder innerhalb der ersten 6 Stunden abfällt, ist dieselbe Tablette sofort erneut zu platzieren. Wenn die Tablette nicht wieder positioniert werden kann, ist eine neue Tablette anzuwenden.
Wenn HerpesMed innerhalb der ersten 6 Stunden verschluckt wird, soll der Patient ein Glas Wasser trinken und eine neue Tablette platzieren. Die Tablette darf nur einmal ersetzt werden.

Wenn HerpesMed nach 6 Stunden abfällt oder versehentlich verschluckt wird, ist die Tablette nicht zu ersetzen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Allergie gegen Milch oder Milchprodukte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es kann zu einem versehentlichen Schlucken von HerpesMed kommen. Wird HerpesMed versehentlich verschluckt, wird empfohlen, ein Glas Wasser zu trinken.
Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von HerpesMed bei immunsupprimierten Patienten vor. HerpesMed ist bei immunsupprimierten Patienten nicht anzuwenden, da ein erhöhtes Risiko einer Resistenz gegen Aciclovir nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Wirksamkeit von HerpesMed bei der Anwendung nach der Bildung vesikulärer Läsionen ist nicht erwiesen. Daher ist HerpesMed nur anzuwenden, sobald Frühsymptome oder erste Anzeichen auftreten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Dieses Arzneimittel enthält Milchprotein, das bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Milchprotein allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 5,2 mg Natriumdodecylsulfat pro Tablette.
Natriumdodecylsulfat kann lokale Hautreaktionen (wie ein stechendes oder brennendes Gefühl) hervorrufen oder Hautreaktionen verstärken, die durch andere auf dieselbe Hautstelle aufgebrachte Produkte verursacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aciclovir wird hauptsächlich unverändert über aktive tubuläre Sekretion mit dem Urin ausgeschieden. Obwohl die

Plasmakonzentrationen von Aciclovir nach der Anwendung von HerpesMed niedrig sind, können gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die mit diesem Mechanismus konkurrieren, die Plasmakonzentrationen von Aciclovir erhöhen. Aufgrund der niedrigen Dosis und der geringen systemischen Exposition von Aciclovir nach Applikation von HerpesMed sind Wechselwirkungen jedoch wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von HerpesMed bei Schwangeren vor. Post-Marketing-Daten zur lokalen oder systemischen Anwendung von Aciclovir-Darreichungsformen während der Schwangerschaft haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung keine Zunahme der Anzahl von Fehlbildungen gezeigt. Darüber hinaus wiesen die beobachteten Fehlbildungen keine einzigartigen Merkmale oder konsistenten Muster auf, die auf eine gemeinsame Ursache hindeuten. Es liegen derzeit jedoch keine epidemiologischen Daten vor, um ein Risiko auszuschließen.

Tierexperimentelle Studien weisen in Dosen, die mit der therapeutischen Humandosis vergleichbar sind, auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von HerpesMed bei Schwangeren sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen unbekannten Risiken überwiegt.

Stillzeit
Basierend auf begrenzten Daten beim Menschen wird oral angewendeted Aciclovir in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (relative Säuglingsdosis etwa 1 %). Da die C_{max} und AUC im Plasma nach Anwendung der mucoadhäsiven Buccaltablette etwa 8- bis 10-fach niedriger sind verglichen zur oralen Verabreichung, ist nicht zu erwarten, dass die Anwendung von HerpesMed während der Stillzeit Auswirkungen auf das gestillte Kind hat. Zudem ist die Bioverfügbarkeit aus dem Gastrointestinaltrakt des Kindes ebenfalls gering.

Obwohl die Dosis, die ein gestilltes Kind nach Anwendung von HerpesMed durch die Mutter erhalten würde, vernachlässigbar wäre, sollte die Anwendung von HerpesMed während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen unbekannten Risiken überwiegt.

Fertilität
Es liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von HerpesMed mucoadhäsiven Buccaltablette auf die weibliche Fertilität vor. In einer Studie mit 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl wurde gezeigt, dass oral angewendetes Aciclovir in Dosen von bis zu 1 g pro Tag über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten keine klinisch signifikante Wirkung auf die Anzahl, Motilität oder Morphologie von Spermien hat.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

HerpesMed hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von HerpesMed basiert auf einer klinischen Studie mit 775 Patienten, von denen 378 HerpesMed erhielten. Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig [≥ 1/10]; häufig [≥ 1/100 bis < 1/10]; gelegentlich [≥ 1/1 000 bis < 1/100]; selten [≥ 1/10 000 bis < 1/1 000]; sehr selten [< 1/10 000], nicht bekannt [Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar]).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Nebenwirkung nach Systemorganklasse	Häufigkeit
Patienten mit einer therapiebedingten Nebenwirkung während der Studie	
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Häufig
Schwindel	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Schmerzen an der Applikationsstelle	Häufig
Reizung an der Applikationsstelle	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Gelegentlich
Aphthöse Stomatitis	Gelegentlich
Zahnfleischschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Erythem	Gelegentlich

Lokale Nebenwirkungen mit Verdacht auf einen Zusammenhang treten gelegentlich auf (< 1 %) und umfassen Schmerzen an der Applikationsstelle, Reizung an der Applikationsstelle, aphthöse Stomatitis und Zahnfleischschmerzen. Ein Absetzen von HerpesMed aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte nicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Resorption und die systemische Exposition von Aciclovir nach der Anwendung von HerpesMed sind minimal. Daher ist das Risiko einer Überdosierung unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Mittel, Nukleoside und Nukleotide exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01.

Wirkmechanismus
Aciclovir ist ein antiviraler Wirkstoff, der in vitro hochaktiv gegen das Herpes-simplex-Virus (HSV) Typ 1 und Typ 2 ist. Die hemmende Wirkung von Aciclovir auf HSV1 und HSV2 ist hochselektiv. Nach dem Eindringen in herpesinfizierte Zellen wird Aciclovir zu dem aktiven Aciclovir-Triphosphat phosphoryliert. Der erste Schritt in diesem Prozess ist vom Vorhandensein der HSV-kodierten

Thymidinkinase abhängig. Das Enzym Thymidinkinase normaler, nicht infizierter Zellen verwendet Aciclovir nicht effektiv als Substrat, weshalb die Toxizität für Wirtszellen von Säugetieren gering ist. Aciclovir-Triphosphat wirkt als Inhibitor von und als Substrat für die herpesspezifische DNA-Polymerase und verhindert die weitere virale DNA-Synthese, ohne normale zelluläre Prozesse zu beeinträchtigen. Die Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Aciclovir ist bei immunkompetenten Patienten sehr selten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
775 erwachsene Patienten (378 in der HerpesMed-Gruppe und 397 in der Placebogruppe), die randomisiert zugeordnet und behandelt wurden (771 in der Intention-to-Treat(ITT)-Population), mit mindestens 4-Herpesepisoden im vorausgegangenen Jahr (von denen 68,4 % ≥ 5 Episoden hatten) und mit Frühsymptomen bei mindestens 50 % der rezidivierenden Episoden, wurden in eine randomisierte (HerpesMed 50 mg im Vergleich zu Placebo), doppelblinde Phase-III-Studie aufgenommen und mussten ihre Behandlung anwenden, sobald Frühsymptome oder erste Anzeichen auftraten. Die Ergebnisse zeigten, dass die Anwendung einer Einzeldosis von HerpesMed 50 mg mucoadhäsive Buccaltabletten die Zeit bis zum Abheilen der primären vesikulären Läsion signifikant verkürzte: Die mediane Dauer betrug 5,03 Tage in der HerpesMed-Gruppe gegenüber 5,95 Tagen in der Placebogruppe in der ITT-Population (p = 0,002) und 7,0 Tage gegenüber 7,6 Tagen in der modifizierten Intention-to-Treat(mITT)-Population (n = 521, p = 0,015).

Die sekundären Endpunkte sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

	Aciclovir 50 mg (n = 376)	Placebo (n = 395)	p-Wert
Abgebrochene Läsionen: n (%)	130 (34,9 %)	109 (28,1 %)	0,0419
Dauer der Episode (Tage): Median (95 % CI)	5,57 (5,03; 6,01)	6,38 (5,93; 6,97)	0,0033
Nicht-primäre Läsionen: n (%)	39 (10,4 %)	62 (15,7 %)	0,037
Dauer der Symptome (Tage): Median (95 % CI)	3,57 (3,04; 4,01)	4,16 (3,75; 4,89)	0,0098
Symptomintensität (Tag 5): Median (Bereich)	5,0 (0; 100)	9,0 (0; 100)	0,0078

In dieser Zulassungsstudie wurde HerpesMed von 85 % der Patienten innerhalb von einer Stunde nach Auftreten der Frühsymptome angewendet. Es liegen keine Daten vor, die die Wirksamkeit von HerpesMed bei Anwendung nach Bildung von vesikulären Läsionen stützen.
In der Studie betrug die Dauer der Tablettenadhäsion bei 88,5 % der Patienten mehr als 6 Stunden.

Die Sicherheit unterschied sich in der HerpesMed-Gruppe nicht von der in der Kontrollgruppe.

Die Patientenzufriedenheit war in der HerpesMed-Gruppe signifikant höher (81,8 %) als in der Placebogruppe (72,4 %, p = 0,002).

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für HerpesMed eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Herpes simplex labialis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Aciclovir ist unterschiedlich und reicht von 15 bis 30 %. Nach der Einnahme von Aciclovir 200 mg Tabletten liegt die mittlere Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) bei 0,350 ± 0,100 µg/ml und die T_{max} wird zwischen 1 und 3 Stunden beobachtet. Die Plasmaproteinbindung liegt in einem Bereich von 9 bis 33 %. Der größte Teil von Aciclovir wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Nach der Anwendung von HerpesMed 50 mg mucoadhäsive Buccaltabletten als Einzeldosis bei gesunden Probanden (n = 12) betrug die mittlere C_{max} von Aciclovir im Plasma etwa 28 ng/ml. Die C_{max} und die AUC im Plasma waren nach der Anwendung von HerpesMed 50 mg mucoadhäsive

Buccaltabletten im Vergleich zur oralen Anwendung einer 200-mg-Tablette Aciclovir etwa 10- bzw. 8-mal niedriger. Die im Speichel erzielte C_{max} und T_{max} betrug 440 000 ng/ml bzw. 7 Stunden.

Die Konzentrationen von Aciclovir im Speichel, die bei 56 Patienten aus der Phase-III-Studie erreicht wurden, stimmen mit jenen überein, die bei gesunden Probanden ermittelt wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten lassen basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenem Potential sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Weitgehend reversible schädliche Auswirkungen auf die Spermatogenese in Verbindung mit der Gesamttoxizität bei Ratten und Hunden wurden nur bei Dosen von Aciclovir berichtet, die weit über dem humantherapeutischen Bereich liegen. In Zweigenerationsstudien an Mäusen wurden keine Auswirkungen von (oral verabreichtem) Aciclovir auf die Fertilität festgestellt.

Die systemische Verabreichung von Aciclovir führte in international anerkannten Standardtests bei Kaninchen, Ratten und Mäusen nicht zu embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen. In einem Nicht-Standard-Test an Ratten wurden fetale Anomalien erst nach so hohen subkutanen Dosen beobachtet, dass es zu maternaler Toxizität kam. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Studien zur lokalen Verträglichkeit (auf der Jugalschleimhaut des Hamsters) ergaben keine Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Hypromellose
Milchproteinkonzentrat mit Spuren von Lactose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 1 x 1 oder 2 x 1 Tablette.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vectans Pharma
230 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 142422

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.11.2024

10. STAND DER INFORMATION

09.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezeptfrei, apothekenpflichtig.