

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Labiriad 50 mg comprimidos bucales mucoadhesivos.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de aciclovir.

Excipiente con efecto conocido:

lactosa (trazas de lactosa derivadas de concentrado de proteína de leche).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucal mucoadhesivo.

Comprimidos de 8 mm, de color blanco a ligeramente amarillo, con un lado redondo y el otro plano grabado con “AL21”.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Labiriad está indicado para el tratamiento del herpes labial recurrente en adultos inmunocompetentes con brotes frecuentes de herpes (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Dosis única.

Uso gingival.

##### *Adultos*

Labiriad 50 mg comprimido bucal mucoadhesivo debe aplicarse sólo una vez en la zona de la encía superior (fosa canina).

Labiriad debe aplicarse durante la hora siguiente a la aparición de los síntomas o signos prodrómicos (ver sección 5.1). Este medicamento se puede administrar con alimentos y bebidas.

##### *Población pediátrica*

La administración de Labiriad sólo está indicada en adultos. No se dispone de datos en niños.

##### Forma de administración

##### *Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento*

- Labiriad debe aplicarse durante la hora siguiente a la aparición de cualquier síntoma o signo prodrómico. El comprimido debe aplicarse con un dedo seco, inmediatamente después de sacarlo del blíster. El comprimido debe colocarse en la encía superior, justo encima del incisivo (fosa canina) y mantenerse en dicha posición aplicando una ligera presión sobre el labio superior durante

30 segundos para asegurar la adhesión del comprimido. Por comodidad, es preferible colocar el lado redondo sobre la encía superior, pero el comprimido se puede adherir por cualquiera de sus lados. Labiriad se puede utilizar si se pega en el interior del labio en lugar de la encía. Es recomendable que los pacientes con sequedad bucal beban un vaso de agua antes de aplicarse el comprimido para humedecer la mucosa oral y facilitar así la adherencia del comprimido.

Tras su aplicación, Labiriad se mantiene en su sitio y se disuelve de forma progresiva durante el día.

Se puede comer y beber con normalidad cuando se tiene aplicado este medicamento. El comprimido no se debe chupar, masticar ni tragar.

Se debe evitar cualquier acción que pueda interferir con la adherencia del comprimido:

- Tocar o presionar el comprimido ya colocado.
- Mascar chicle.
- Cepillarse los dientes durante el día del tratamiento.

Si el comprimido de aciclovir no se pega o se desprende durante las primeras 6 horas, se debe volver a aplicar el mismo comprimido inmediatamente. Si el comprimido no se puede volver a colocar, se debe sustituir por un nuevo comprimido.

Si se traga el comprimido de Labiriad durante las primeras 6 horas, el paciente deberá beber un vaso de agua y aplicarse un nuevo comprimido. El comprimido solo se sustituirá una vez.

Si el comprimido de Labiriad se desprende o se traga de forma accidental después de 6 horas, no deberá sustituirse por un nuevo comprimido.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a aciclovir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Alergia a la leche o a sus derivados.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Puede producirse una ingestión accidental de Labiriad. Si traga accidentalmente este medicamento, es recomendable que beba un vaso de agua.

No existen datos disponibles respecto a la administración de este medicamento en pacientes inmunodeprimidos. Labiriad no debe utilizarse en pacientes inmunodeprimidos, ya que no se puede descartar un aumento del riesgo de desarrollar resistencia a aciclovir.

No se ha demostrado la eficacia de Labiriad cuando se aplica a lesiones vesiculares ya formadas. Por tanto, Labiriad solo deberá utilizarse tan pronto aparezcan los signos o síntomas prodrómicos.

### **Advertencias sobre excipientes**

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con Labiriad.

Aciclovir se elimina sin modificar principalmente en la orina mediante secreción tubular activa. Aunque tras la administración de Labiriad las concentraciones plasmáticas de aciclovir son bajas, cualquier fármaco que se administre de forma simultánea y que compita por ese mecanismo de excreción puede aumentar las

concentraciones plasmáticas de aciclovir. No obstante, debido a que se administran dosis bajas y a que la exposición sistémica a aciclovir es baja tras la aplicación de este medicamento, resulta poco probable que se produzcan interacciones de importancia clínica.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Fertilidad

No existen datos disponibles respecto al efecto de Labiriad comprimido bucal mucoadhesivo en la fecundidad de las mujeres. En un estudio con 20 pacientes varones con número de espermatozoides normal, la administración de aciclovir oral en dosis de hasta 1 g al día durante un máximo de 6 meses ha demostrado no tener ningún efecto clínicamente significativo en el número, la movilidad o la morfología de los espermatozoides.

##### Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas que indican que aciclovir no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Por consiguiente, Labiriad se puede utilizar durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

##### Lactancia

Existe un número reducido de datos que indican que aciclovir pasa a la leche materna tras la administración sistémica. Puesto que se espera que la absorción de este medicamento sea baja, se puede considerar su uso durante la lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aciclovir no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Labiriad se basa en un ensayo clínico en el que participaron 775 pacientes de los que 378 recibieron Labiriad. A continuación se enumeran las reacciones adversas por órganos del sistema MedDRA y su frecuencia (muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia son trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Reacción adversa según la clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia
<b>Pacientes con alguna reacción adversa relacionada con el tratamiento durante el estudio</b>	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Cefalea Mareo	Frecuentes* Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b> Dolor en el lugar de aplicación Irritación en el lugar de aplicación	Frecuentes* Poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Náuseas Estomatitis aftosa	Poco frecuentes** Poco frecuentes

Dolor gingival	Poco frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Eritema	Poco frecuentes

*\*También frecuentes en el grupo placebo*

*\*\*Frecuentes en el grupo placebo*

Las reacciones adversas locales que se sospeche que están relacionadas con el tratamiento son poco frecuentes (<1%) y son las siguientes: nasofaringitis, dolor en el lugar de aplicación, irritación en el lugar de aplicación, estomatitis aftosa y dolor gingival. No se ha descrito la interrupción del tratamiento con Labiriad debido al desarrollo de reacciones adversas.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

Tras la aplicación de Labiriad, la absorción y la exposición sistémica al aciclovir son mínimas. Por tanto, el riesgo de sobredosis es improbable.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos excluyendo los inhibidores de la transcriptasa inversa.

Código ATC: J05AB01

#### Mecanismo de acción

Aciclovir es un fármaco antiviral muy activo in vitro contra el virus herpes simple (VHS) de tipos 1 y 2. La actividad inhibidora de aciclovir contra los virus VHS1 y VHS2 es muy selectiva.

Después de penetrar en las células infectadas por el virus herpes, aciclovir es fosforilado a trifosfato de aciclovir, el compuesto activo. El primer paso de este proceso depende de la presencia de timidina cinasa, una enzima codificada por el VHS. La enzima timidina cinasa (TK) de las células normales no infectadas no utiliza de forma eficaz aciclovir como sustrato; por lo tanto, su toxicidad es baja para las células anfitrionas de mamíferos. El trifosfato de aciclovir actúa como inhibidor y sustrato de la polimerasa del ADN específica del virus herpes, por lo que evita la síntesis posterior de ADN vírico sin afectar los procesos celulares habituales. En los pacientes inmunodeprimidos, rara vez se produce una disminución de la sensibilidad a aciclovir.

#### Eficacia clínica y seguridad

Un ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, con doble enmascaramiento (Labiriad 50 mg comparado con placebo), incluyó a 775 pacientes adultos (378 en el grupo de Labiriad frente a 397 en el grupo placebo) aleatorizados y tratados (población ITT de 771) con al menos 4 episodios de herpes en el año anterior (de los cuales, un 68,4% presentó  $\geq 5$  episodios) y con síntomas prodrómicos en al menos el 50% de los episodios recurrentes, que tuvieron que aplicarse el tratamiento lo antes posible tras la aparición de los síntomas o signos prodrómicos. Los resultados indicaron que la administración de una dosis única de Labiriad 50 mg comprimido bucal mucoadhesivo redujo significativamente el tiempo de cicatrización de la

lesión vesicular primaria: la duración mediana fue de 5,03 días en el grupo de Labiriad frente a 5,95 días en el grupo de placebo en la población ITT ( $p = 0,002$ ) y de 7,0 días frente a 7,6 días en la población ITT modificada ( $n = 521$ ,  $p = 0,015$ ). Labiriad aumentó significativamente ( $p = 0,042$ ) el porcentaje de pacientes que no desarrollaron lesiones vesiculares primarias (episodios de herpes interrumpidos en el momento de la aparición de los síntomas prodrómicos y en el estadio papular) en el grupo asignado a Labiriad (ITT, 34,9%) comparado con el grupo de placebo (28,1%). Además, Labiriad redujo significativamente la duración total de los episodios de herpes a 5,57 días en el grupo de Labiriad frente a 6,38 días en el grupo de control ( $p = 0,003$ ). La duración de los síntomas (por ej., dolor, hormigueo,) ( $p = 0,0098$ ) y la intensidad de los síntomas ( $p = 0,008$ ) disminuyeron en comparación con el grupo de control. Por último, disminuyó significativamente el porcentaje de pacientes con lesiones vesiculares que no eran primarias ( $n = 101$ ) en el grupo de Labiriad (ITT: 10,4% frente a 15,7%;  $p = 0,037$ ).

En el estudio fundamental, el 85% de los pacientes se aplicó Labiriad durante la hora siguiente a la aparición de los síntomas prodrómicos. No existen datos que confirmen la eficacia de este medicamento al aplicarse después de la formación de las lesiones vesiculares.

En el estudio, la duración de la adherencia del comprimido superó las 6 horas en el 88,5% de los pacientes.

No se observaron diferencias en cuanto a la seguridad entre el grupo de Labiriad y el grupo de control.

La satisfacción del paciente con el tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de Labiriad (81,8%) que en el grupo de placebo (72,4%,  $p = 0,002$ ).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Al administrar aciclovir por vía oral, la biodisponibilidad es variable, con valores comprendidos entre el 15% y el 30%. Tras la administración de comprimidos con 200 mg de aciclovir, la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es de  $0,350 \mu\text{g/ml} \pm 0,100 \mu\text{g/ml}$ , y el  $T_{m\acute{a}x}$  se sitúa entre 1 h y 3 h. La unión a proteínas plasmáticas se encuentra entre un 9% y un 33%. La mayor parte de aciclovir se elimina sin modificar en la orina.

Tras la aplicación de una dosis única de Labiriad 50 mg comprimido bucal mucoadhesivo a voluntarios sanos ( $n = 12$ ), la media de la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática de aciclovir fue de alrededor de 28 ng/ml. Tras la aplicación de Labiriad 50 mg comprimido bucal mucoadhesivo, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC en el plasma fueron unas 10 y 8 veces menores que los observados tras la administración oral de un comprimido con 200 mg de aciclovir. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$  obtenidos a partir de la saliva fueron 440.000 ng/ml y 7 h, respectivamente.

Las concentraciones de aciclovir en la saliva obtenida de 56 pacientes del estudio en fase 3 están en consonancia con las obtenidas de voluntarios sanos.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de una gran variedad de pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que es improbable que aciclovir conlleve un riesgo genético en humanos.

Aciclovir no se consideró carcinógeno en estudios a largo plazo en ratas y ratones.

Se han descrito reacciones adversas en la espermatogonia reversibles en gran medida en relación con la toxicidad general en ratas y perros solo con dosis de aciclovir muy superiores a las utilizadas con fines terapéuticos. En estudios de dos generaciones en ratones no se observó ningún efecto de aciclovir (de administración oral) en la fertilidad.

La administración sistémica de aciclovir en pruebas de referencia de aceptación internacional no produjo efectos embriotóxicos o teratógenos en conejos, ratas o ratones. En una prueba no habitual en ratas, se

observaron anomalías fetales pero solo después de administrar dosis subcutáneas lo suficientemente elevadas como para producir toxicidad materna. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados.

Los estudios de tolerabilidad local (realizados en la mucosa yugal de hámster) no mostraron ningún tipo de toxicidad.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina (E-460)  
Povidona (E-1201)  
Hipromelosa (E-464)  
Concentrado de proteína de leche (contiene trazas de lactosa)  
Sílice coloidal anhidra  
Laurilsulfato de sodio  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters (Alu/Alu) monodosis, en cajas de cartón con 2 blísters de 1 comprimido.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna precaución especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vectans Pharma  
230 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud cedex – Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

77.449

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Abril 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2014

*La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>*