

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

HERPLEX

400 mg

filmom obložena tableta

aciklovir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg aciklovira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svjetlo ružičasta, ovalna filmom obložena tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

HERPLEX tablete indicirane su za tretman infekcija kože i mukoznih membrana izazvanih herpes simplex virusom, uključujući primarni i recidivirajući genitalni herpes (isključujući HSV infekcije kod novorođenčadi i ozbiljne HSV infekcije kod imunokompromitovane djece).

HERPLEX tablete indicirane su za suzbijanje (prevenciju recidiva) recidivirajuće herpes simplex infekcije u imunokompetentnih bolesnika.

HERPLEX tablete indicirane su za sprječavanje herpes simplex infekcija imunokompromitovanih bolesnika.

HERPLEX tablete indicirane su u liječenju infekcija uzrokovanih Varicella zoster i Herpes zoster virusima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje kod odraslih

Liječenje infekcije uzrokovane herpes simplex virusima

200 mg aciklovira 5 puta dnevno, u vremenskim razmacima od otprilike 4 sata, dok je bolesnik budan. Liječenje treba trajati 5 dana, a u slučajevima težih infekcija može se produljiti.

U teško imunokompromitiranih bolesnika (npr. nakon transplantacije koštane srži), kao i u onih u kojih je apsorpcija iz crijeva smanjena, primjenjuju se doze od 400 mg, prema istoj shemi doziranja ili se može razmotriti intravenska primjena.

Liječenje treba započeti što je ranije moguće po pojavi prvih simptoma bolesti. U slučaju recidiva liječenje treba započeti tijekom prodromalnog razdoblja ili tijekom pojave prvih simptoma.

Prevencija recidiva infekcije herpes simplex virusima u imunokompetentnih bolesnika

Primjenjuju se doze od 200 mg aciklovira 4 puta na dan, u razmacima od otprilike 6 sati.

Određeni bolesnici mogu odgovarati na terapiju od 400 mg aciklovira, 2 puta dnevno u razmacima od 12 sati.

Titracija doze na 200 mg triput dnevno u razmacima od otprilike 8 sati ili čak dvaput na dan u razmacima od 12 sati može ponekad biti učinkovita.

Neki bolesnici mogu iskusiti ponovno izbijanje infekcije tijekom primjene ukupne dnevne doze od 800 mg aciklovira.

Liječenje treba periodički prekidati u vremenskim razmacima od 6 - 12 mjeseci, radi ocjene stanja bolesti.

Prevenција infekcija herpes simplex virusima u imunokompromitiranih bolesnika

Aciklovir se primjenjuje u dozi od 200 mg 4 puta na dan u vremenskim razmacima od otprilike 6 sati.

U teško imunokompromitiranih bolesnika (npr. nakon transplantacije koštane srži), ili u onih u kojih je apsorpcija iz crijeva smanjena, aciklovir se primjenjuje u dozi od 400 mg prema istoj shemi ili se može razmotriti intravenska primjena.

Duljina profilaktičke primjene aciklovira u takvih bolesnika ovisit će o trajanju razdoblja rizika.

Infekcije uzrokovane varicella i herpes zoster virusima

800 mg aciklovira 5 puta na dan, u razmacima od otprilike 4 sata, za vrijeme dok je bolesnik budan. Liječenje mora trajati 7 dana.

U teško imunokompromitiranih bolesnika (npr. nakon transplantacije koštane srži), kao i u onih sa smanjenom apsorpcijom iz probavnog sustava, preporučuje se primjena aciklovira intravenskim putem.

Doziranje je potrebno započeti u što ranijoj fazi bolesti, odmah nakon pojave prvih simptoma. U liječenju herpes zoster postiču se bolji rezultati ako se počne što ranije nakon pojave osipa. Liječenje vodenih kozica u imunokompetentnih bolesnika treba započeti unutar 24 sata od pojave osipa.

Pedijatrijska populacija

Liječenje i prevencija infekcija uzrokovanih herpes simplex virusima u imunokompromitirane djece

U djece starije od 2 godine primjenjuju se iste doze kao u odraslih.

U djece mlađe od 2 godine primjenjuje se polovica doze u odraslih.

Liječenje vodenih kozica (varicella)

u djece od 6 godina i starija: 800 mg aciklovira 4 puta dnevno.

u djece od 2 do 5 godina: 400 mg aciklovira 4 puta dnevno.

u djece mlađe od 2 godine: 200 mg aciklovira 4 puta dnevno.

Liječenje mora trajati 5 dana.

Preciznije doziranje kod djece, primjenjuje se doza od 20 mg aciklovira/kg tjelesne težine (ne više od 800 mg) 4 puta dnevno.

Ne postoje specifični podaci o supresiji infekcija herpes simplex virusima ili o liječenju herpes zoster infekcija u imunokompetentne djece.

Starija populacija

U starijih bolesnika potrebno je razmotriti mogućnost oštećenja funkcije bubrega i sukladno tome prilagoditi dozu aciklovira (vidjeti dio Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega).

Potrebno je osigurati adekvatnu hidraciju u starijih bolesnika koji dobivaju velike doze aciklovira.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Potreban je oprez prilikom primjene aciklovira u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je osigurati adekvatnu hidraciju.

U liječenju infekcija herpes simplex virusima u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, preporučene doze za oralnu primjenu neće dovesti do akumulacije aciklovira iznad razina koje se smatraju sigurnim za intravensku primjenu. Međutim, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) preporučuje se prilagodba doze na 200 mg aciklovira dvaput dnevno u razmacima od otprilike 12 sati.

U liječenju herpes zoster infekcija, preporučuje se prilagodba doze na 800 mg aciklovira dvaput dnevno u razmacima od otprilike 12 sati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min), i 800 mg aciklovira triput dnevno u razmacima od otprilike 8 sati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u rasponu od 10 - 25 ml/min).

Način primjene

Kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivosti na aciklovir, valaciklovir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upotreba kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i starijih bolesnika:

Budući da se aciklovir izlučuje putem bubrega, potrebna je prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.). U starijih bolesnika, zbog mogućeg smanjenja funkcije bubrega, također je potrebno razmotriti prilagodbu doze. Obje skupine bolesnika imaju povećani rizik za razvoj neuroloških nuspojava te ih je stoga potrebno pažljivo pratiti. U zabilježenim slučajevima te su reakcije obično bile reverzibilne nakon prestanka uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8.). Produljena ili ponavljana terapija aciklovirom u ozbiljno imunokompromitiranih bolesnika može rezultirati smanjenjem osjetljivosti virusa, zbog čega neće doći do odgovora na nastavak liječenja aciklovirom (vidjeti dio 5.1.).

Stanje hidracije:

U bolesnika liječenih visokim dozama aciklovira potrebno je osigurati adekvatnu hidraciju.

Povećan je rizik od oštećenja bubrega uslijed primjene s drugim nefrotoksičnim lijekovima.

Nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja na temelju kojih bi se moglo zaključiti da liječenje vodenih kozica aciklovirom smanjuje incidenciju komplikacija bolesti u imunokompetentnih bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir se izlučuje primarno nepromijenjen urinom aktivnom tubularnom renalnom sekrecijom. Stoga prilikom istodobne primjene bilo kojeg lijeka koji se izlučuje istim mehanizmom može doći do povećanja koncentracije aciklovira u plazmi. Probenecid i cimetidin, tim mehanizmom, povećavaju AUC aciklovira i smanjuju njegov renalni klirens. Do sličnog porasta AUC aciklovira i inaktivnog metabolita mikofenolat mofetila, imunosupresiva koji se koristi u bolesnika nakon transplantacije, dolazi prilikom njihove istodobne primjene. Međutim, zbog širokog terapijskog indeksa aciklovira, nije potrebna prilagodba doze.

U ispitivanju s pet muških ispitanika pokazalo se da istodobna primjena aciklovira s teofilinom povećava AUC ukupno primijenjenog **teofilina** za otprilike 50%. Preporučuje se mjerenje koncentracije teofilina u plazmi tijekom istodobne primjene s aciklovirom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena aciklovira se može razmotriti samo ako potencijalna korist za majku nadmašuje moguće nepoznate rizike po fetus.

Postmarketinški registar trudnoća na acikloviru bilježi ishode trudnoća žena koje su bile izložene acikloviru. Podaci iz registra nisu pokazali povećanje broja prirođenih anomalija prilikom izlaganja acikloviru u odnosu na opću populaciju, a sve prirođene anomalije nisu pokazale jedinstven i dosljedan obrazac koji upućuje na zajednički uzrok pojavljivanja. Sustavna primjena aciklovira prema međunarodno prihvaćenim standardnim testovima nije uzrokovala embriotoksične ili teratogene učinke u zečeva, štakora ili miševa. U nestandardnom ispitivanju na štakorima uočene su fetalne abnormalnosti, ali samo u toliko visokim supkutanim dozama koje su uzrokovale toksičnost i u majki. Kliničko značenje ovih rezultata nije razjašnjeno.

Potreban je oprez prilikom odlučivanja o potencijalnim koristima liječenja naspram mogućih rizika. Rezultati toksikoloških ispitivanja su uključeni u dio 5.3.

Dojenje

Nakon oralne primjene 200 mg aciklovira 5 puta dnevno, aciklovir se izlučuje u majčinom mlijeku u koncentracijama od 0,6 do 4,1 puta većim od onih u plazmi majke. Ove razine bi potencijalno izložile dojenčad dozama aciklovira od 0,3 mg/kg/dan. Stoga je potreban oprez prilikom primjene aciklovira u majki koje doje.

Plodnost

Nema podataka o učincima aciklovira na plodnost u žena.

U ispitivanju provedenom na 20 muškaraca s normalnim brojem spermija oralna primjena aciklovira u dozama do 1 g dnevno kroz 6 mjeseci nije imala klinički značajan utjecaj na broj spermija, njihov motilitet ili morfologiju.

Vidjeti klinička ispitivanja u dijelu 5.2.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju aciklovira na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Štetan utjecaj se ne može predvidjeti na temelju farmakoloških svojstava djelatne tvari, ali je potreban oprez s obzirom na profil nuspojava.

4.8 Nuspojave

Kategorije učestalosti nuspojava temeljene su na procjeni. U mnogim slučajevima adekvatni podaci za procjenu učestalosti nisu bili dostupni. Dodatno, štetni događaji mogu varirati u učestalosti ovisno o indikaciji.

Nuspojave su navedene po učestalosti koja je definirana kao:

- vrlo često: $\geq 1/10$
- često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$
- manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
- rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
- vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: anemija, leukopenija, trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: anafilaksija.

Poremećaji živčanog sustava i psihijatrijski poremećaji

Često: glavobolja, omaglica.

Vrlo rijetko: agitacija, konfuzija, tremor, ataksija, dizarija, halucinacije, psihotični simptomi, konvulzije, somnolencija, encefalopatija, koma.

Gore navedeni poremećaji su reverzibilni i obično su zabilježeni u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili drugim predisponirajućim čimbenicima (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: dispneja.

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u abdomenu.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: reverzibilni porast bilirubina i jetrenih enzima.

Vrlo rijetko: hepatitis, žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: svrbež, osip (uključujući fotoosjetljivost).

Manje često: urtikarija, ubrzani difuzni gubitak kose (povezanost s primjenom aciklovira nije sigurna).

Rijetko: angioedem.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: porast ureje i kreatinina u krvi.

Vrlo rijetko: akutno zatajenje bubrega, bolovi u području bubrega koji mogu biti povezani s bubrežnim zatajenjem i kristalurijom.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor, vrućica.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9

Predoziranje

Simptomi i znakovi

Aciklovir se samo djelomično apsorbira iz probavnog sustava. U literaturi postoje podaci o slučajevima oralnog predoziranja aciklovirom u dozama do 20 g bez težih nuspojava.

Slučajno, ponovljeno oralno predoziranje aciklovirom kroz nekoliko dana može imati za posljedicu gastrointestinalne (mučnina i povraćanje) i neurološke učinke (glavobolja i konfuzija).

Predoziranje tijekom intravenske primjene aciklovira može rezultirati povišenom razinom serumskog kreatinina, ureje i zatajenjem bubrega. Neurološki simptomi uključuju konfuziju, halucinacije, agitaciju, epileptičke napade i komu.

Liječenje predoziranja

Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati kako bi se na vrijeme uočili znakovi toksičnosti. Aciklovir se može ukloniti hemodijalizom te se ona može smatrati postupkom izbora u slučaju simptomatskog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, nukleozidi i nukleotidi

ATK oznaka: J05AB01

Aciklovir je sintetski analog purinskog nukleozida, s *in vitro* i *in vivo* inhibitornim djelovanjem protiv humanih herpes virusa, uključujući herpes simplex viruse (HSV) tip I i II te varicella zoster virus (VZV).

Inhibitorno djelovanje aciklovira na spomenute viruse, HSV I, HSV II i VZV, je visoko selektivno. Enzim timidin-kinaza(TK), u normalnim stanicama ne koristi aciklovir kao supstrat radi čega je toksičnost zdravih stanica mala. Međutim, TK inducirana virusima HSV i VZV, pretvara aciklovir u aciklovir monofosfat, nukleozidni analog koji se zatim pretvara u di- te finalno u trifosfat. Aciklovir trifosfat selektivno i ireverzibilno inhibira virusnu DNK-polimerazu, ugrađivanjem u DNK virusa posljedično onemogućavajući sintezu DNK virusa, a samim time i njihovu replikaciju.

Produljena ili ponavljana primjena aciklovira u teško imunokompromitiranih bolesnika može rezultirati pojavom virusnih sojeva smanjene osjetljivosti, zbog čega može izostati odgovor na nastavak liječenja aciklovirom. Kod većine izoliranih virusa smanjene osjetljivosti postojao je deficit virusne timidin kinaze (TK). Međutim, izolirani su i sojevi s promijenjenom virusnom timidin kinazom ili virusnom DNA polimerazom. *In vitro* izlaganje herpes simplex virusa acikloviru može rezultirati manje osjetljivim sojevima. Povezanost između osjetljivosti herpes simplex virusa *in vitro* i kliničkog odgovora na terapiju aciklovirom nije jasna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Aciklovir se samo djelomično apsorbira iz crijeva. Prosječna oralna bioraspoloživost varira između 10 i 20%. Pod uvjetima natašte, srednje vršne koncentracije (C_{max}) od 0,4 mikrograma/ml postižu se za otprilike 1,6 sati nakon 200 mg doza primijenjena kao oralna suspenzija ili kapsula. Srednje vršne koncentracije u plazmi (C_{ssmax}) povećava se na 0,7 mikrograma/ml (3,1 mikromola) u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 200 mg primijenjene svaka četiri sata. Manje od proporcionalnog povećanja je promatrano za koncentraciju C_{ssmax} nakon primijenjenih doza od 400 mg i 800 mg svaka četiri sata, s vrijednostima koje dosežu 1,2 i 1,8 mikrograma/ml (5,3 i 8 mikromola), odnosno.

Distribucija

Srednji volumen distribucije od 26 L ukazuje na to da se aciklovir distribuira unutar ukupne vode u tijelu. Prividne vrijednosti nakon oralne primjene (V_d/F) bile su u rasponu od 2,3 do 17,8 L/kg. Kako je vezanje na proteine plazme relativno nisko (9 do 33%), interakcije lijekova koji uključuju pomicanje veznog mjesta nisu predviđeni. Cerebrospinalna tekućina koncentracije su približno 50% odgovarajuće koncentracije u plazmi stacionarno stanje.

Metabolizam

Aciklovir se pretežno izlučuje nepromijenjen putem bubrega. Jedini značajan urinarni metabolit je 9-[(karboksimetoksi) metil]gvanin i čini 10-15% doze izlučene urinom.

Eliminacija

U odraslih srednja sustavna izloženost (AUC_{0-∞}) acikloviru kreće se između 1,9 i 2,2 mikrogram*h/mL nakon doze od 200 mg. Pri ovoj dozi, srednji terminalni polужivot u plazmi nakon

oralne primjene pokazalo se da varira između 2,8 i 4,1 sat. Bubrežni klirens aciklovira ($CL_R = 14,3$ L/h) znatno je veći nego kreatinina klirens, što ukazuje da tubularna sekrecija, uz glomerularnu filtraciju, doprinosi bubrežnoj eliminaciji lijeka. Poluživot i ukupni klirens aciklovir ovise o funkciji bubrega. Stoga je prilagodba doze preporučuje se bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega. Nema farmakokinetičkih podataka za oralnu formulaciju u novorođenčadi. Jedini dostupni farmakokinetički podaci odnose se na IV formulaciju u ovoj dobnoj skupini.

Posebne populacije pacijenata
starije osobe

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ukupni klirens pada s povećanjem dobi zbog smanjenja klirensa kreatinina. Međutim, mogućnost bubrežne potrebe je uzeti u obzir oštećenje u starijih osoba i prilagoditi dozu prema tome.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega srednji terminalni poluživot je 19,5 sati. Prosječni poluživot aciklovira tijekom hemodijalize bio je 5,7 sati. Plazma koncentracija aciklovira pala je približno 60% tijekom dijalize.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost: Rezultati velikog broja *in vitro* i *in vivo* testova mutagenosti ukazuju da aciklovir ne predstavlja opasnost za genetski materijal čovjeka.

Kancerogenost: Nije uočen kancerogeni učinak aciklovira u dugotrajnim studijama provedenim na štakorima i miševima.

Teratogenost: Aciklovir nije prouzročio embriotoksične ili teratogene učinke u štakora, kunića ili miševa, tijekom sistemske primjene u standardnim, međunarodno priznatim testovima.

Fetalne abnormalnosti uočene su u nestandardnim testovima na štakorima, ali samo pri primjeni visokih potkožnih doza koje su toksične za majke. Klinička relevantnost tih rezultata nije poznata.

Fertilnost: Većinom reverzibilni, štetni učinci aciklovira na spermatogenezu štakora i pasa, uočeni su pri dozama znatno višim od terapijskih kao posljedica opće toksičnosti. Studije provedene na dvjema generacijama miševa nisu ukazale na učinke aciklovira na plodnost pri njegovoj oralnoj primjeni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra:

Povidon

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Celuloza, mikrokristalična

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza

Boja titanijev dioksid (E171)

Makrogol 400

Boja željezov oksid, crveni (E172)

Boja željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

- 6.3 Rok valjanosti**
3 godine.
- 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**
Čuvati pri temperaturi do 25°C.
- 6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**
35 (5x7) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.
- 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**
Nema posebnih zahtjeva.
- 6.7 Režim izdavanja**
Lijek se izdaje uz liječnički recept.
- 7. PROIZVOĐAČ**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- 8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
Herplex, filmom obložena tableta, 35 x 400 mg: 04-07.3-2-2750/24 od 16.09.2024. godine
- 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**
16.09.2024. godine