

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

HERNOVIR

200 mg

tableta

*aciklovir*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna HERNOVIR 200 mg tableta sadrži 200 mg aciklovira.

Ekscipijensi:

Laktoza monohidrat 100 mg.

Za ukupan spisak pomoćnih supstanci pogledati poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete HERNOVIR 200 mg su bijele, bikonveksne i okrugle.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

HERNOVIR tablete indicirane su za tretman ozbiljnih 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).

HERNOVIR tablete indicirane su za suzbijanje genitalnog herpesa kod pacijenata sa čestim recidivima.

HERNOVIR tablete indicirane su za sprječavanje herpes simplex infekcija imunokompromitovanih osoba tokom osjetljivog razdoblja.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

*Herpes simplex infekcije:*

**Doziranje kod odraslih i djece starije od 2 godine:** 1 tableta od 200 mg svaka 4 sata u toku dana, tj, 5 puta na dan. Liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave prvih simptoma infekcije. U slučaju recidiva liječenje treba započeti tokom prodromalnog perioda ili pri pojavi prvih lezija. Liječenje treba trajati 5-10 dana u zavisnosti od težine oboljenja.

*Suzbijanje genitalnog herpes simplex:*

**Odrasli:** 800 mg dnevno u 2 ili 4 primjene. Niže doze nekada mogu biti dovoljne. Kontinuirana primjena, općenito, ne bi trebala prelaziti 3-6 mjeseci. Primjenu lijeka treba započeti pod nadzorom ljekara koji ima iskustvo u dijagnosticiranju i tretmanu genitalnog herpes simplex.

Neki imunokompromitovani pacijenti mogu doživjeti ponovno izbijanje infekcije tokom primjene ukupne dnevne doze od 800 mg aciklovira.

Nema dostupnih podataka o suzbijanju herpes simpleks infekcija kod djece.

*Prevenција herpes simplex infekcija kod imunokompromitovanih pacijenata:*

**Doziranje kod odraslih i djece starije od 2 godine:** 1 tableta od 200 mg 4 puta na dan u vremenskim razmacima od otprilike 6 sati. Kod teško imunokompromitovanih pacijenata, kao i kod onih kod kojih je apsorpcija iz crijeva smanjena, HERNOVIR se može primijeniti u dozi od 400 mg. Dužina primjene lijeka u profilaktičke svrhe ovisit će o trajanju razdoblja rizika.

*Herpes zoster infekcije:*

**Odrasli:** 800 mg 5 puta na dan, u vremenskim intervalima od otprilike 4 sata. Liječenje mora trajati 7 dana. Liječenje je potrebno početi u što ranijoj fazi bolesti, odmah nakon pojave osipa.

#### Stariji

Kod starijih osoba treba uzeti u obzir mogućnost oštećenja bubrega i sukladno tome prilagoditi dozu (pogledajte dio „Oštećenje bubrega“ u nastavku). Kod starijih osoba mora se održavati odgovarajuća hidratacija pacijenata koji uzimaju visoke doze aciklovira.

#### Oštećenje bubrega

Treba biti oprezan i održavati odgovarajuću hidrataciju tokom liječenja aciklovirom kod pacijenata sa oštećenjem bubrega.

Za liječenje herpes simplex infekcija kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (kreatinin klirens <10 ml/min), doza se prilagođava na 200 mg aciklovira 2 puta dnevno, u intervalima od 12 sati.

Za liječenje infekcija herpes zosterom kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (kreatinin klirens < 10 ml/min), 800 mg aciklovira se daje 2 puta dnevno u intervalima od 12 sati. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10-25 ml/min), daje se aciklovir 800 mg 3 puta dnevno sa intervalom od oko 8 sati.

U profilaksi herpes simplex infekcija kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, preporučena oralna doza neće rezultirati akumuliranim nivoima aciklovira koje su veće od onih za koje je dokazano da su bezbjedne prilikom primjene intravenske infuzije. Međutim, za pacijente s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min), prilagođavanje doze na 200 mg aciklovira dva puta dnevno u približno 12-satnim intervalima je preporučeno.

#### **4.3 Kontraindikacije**

HERNOVIR je kontraindiciran kod osoba preosjetljivih na aciklovir, valciklovir ili na bilo koji pomoćni sastojak lijeka.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Budući da se aciklovir izlučuje putem bubrega, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega postoji rizik od akumulacije i mogućih reverzibilnih neuroloških i psihijatrijskih neželjenih efekata (pogledati poglavlje 4.8). Mora se održavati odgovarajuća hidratacija pri visokim dozama oralnog aciklovira kako bi se izbjegla oštećenja bubrega. Rizik od oštećenja bubrega povećava se istovremenom upotrebom sa drugim nefrotoksičnim lijekovima. Produžena ili ponovljena primjena aciklovira kod ozbiljno imunokompromitovanih individua može rezultirati izdvajanjem sojeva virusa sa smanjenom osjetljivošću za koje je moguće da neće biti osjetljivi na kontinuiranu terapiju aciklovirom (pogledati poglavlje 5.1).

Hernovir tablete od 200 mg sadrže laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima netolerancije galaktoze, poseban oblik nasljednog nedostatka Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### **Teofilin**

Eksperimentalne studije su pokazale da istovremena primjena teofilina i aciklovira dovodi do 50% povećanja AUC teofilina primjenjenog oralno. U slučaju istovremene primjene, preporučuje se određivanje koncentracije teofilina u plazmi.

##### **Cimetidin**

Cimetidin reducira renalni klirens aciklovira i povećava AUC za aproksimativno 20%.

##### **Probenecid**

Probenecid smanjuje renalni klirens aciklovira i povećava AUC za 40%.

## Litijum

Prijavljen je slučaj gdje je i.v. primijenjen aciklovir u visokim dozama sa litijumom vjerovatno uzrokovao veoma visoke koncentracije litijuma. Ovo je veoma ozbiljna interakcija, pa se u ovom slučaju preporučuje strogi monitoring koncentracija litijuma u serumu.

Aciklovir se izlučuje nepromijenjen primarno putem urina aktivnom tubularnom sekrecijom. Istovremena primjena drugih lijekova koji se izlučuju istim putem može povećati koncentracije aciklovira u plazmi. Povećanje u plazmatskoj AUC aciklovira i inaktivnog metabolita mikofenolat mofetila (imunosupresiv koji se koristi pri transplantacijama) je primjećena, kada su ova dva lijeka primijenjena istovremeno. Međutim, nije potrebno prilagođavanje doze zbog širokog terapijskog indeksa aciklovira.

## 4.6 Trudnoća i dojenje

### *Trudnoća:*

U postmarketinškom ispitivanju uticaja primjene aciklovira na trudnicama zabilježeni su ishodi trudnoće kod žena koje su bile izložene bilo kojoj formi aciklovira. Nije ustanovljen porast prirodnih anomalija koje su opisane kod novorođenčadi majki koje su bile izložene acikloviru u odnosu na ostalu populaciju, niti su imale posebne ili općenite karakteristike koji bi upućivale na zajednički uzrok pojavljivanja. Sistemska administracija aciklovira u konvencionalnim studijama na zečevima, pacovima i miševima nije pokazala embriotoksične niti teratogene efekte. U studijama provedenim nekonvencionalnim metodama, ispitivani su efekti visokih doza na fetus, ali samo u dozama toliko visokim da je došlo do toksičnosti kod trudnih pacova (pogledati poglavlje 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene). Upotrebu tokom trudnoće treba izbjegavati osim u slučaju da je korist veća u odnosu na rizik.

### *Dojenje:*

Aciklovir se izlučuje u mlijeko majke u koncentracijama 0,6 do 4,1 u odnosu na plazmatske koncentracije. Procijenjeno je da tretman sa 200 mg, 5 puta na dan može dovesti do izloženosti dojenčeta dnevnoj dozi od približno 0,3 mg/kg/dan..

Lijek se ne bi trebao koristiti tokom dojenja.

### *Plodnost:*

Nema podataka o učincima aciklovira na plodnost 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 signifikantan uticaj na broj spermija, njihov motilitet ili morfologiju. Studije na miševima nisu pokazale efekte na plodnost nakon oralne primjene lijeka, ali je prijavljena atrofija testisa kod štakora i aspermatogeneza kod pasa pri uzimanju visokih doza (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kod procjene sposobnosti pacijenta za upravljanje vozilima i rada na mašinama potrebno je uzeti u obzir klinički status pacijenta i profil neželjenih djelovanja HERNOVIR tableta. Ne postoje studije u kojima su ispitivani efekti lijeka HERNOVIRA na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Nadalje, na temelju farmakologije aktivne supstance neželjene reakcije za takve aktivnosti nisu očekivane.

## 4.8 Neželjena djelovanja

Najčešće neželjeno djelovanje je kožni osip koji se javlja kod oko 3 % pacijenata.

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sistema i frekvenciji na: često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), uključujući i izolovane prijave. Česta i manje česta neželjena djelovanja su uglavnom određena na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja. Veoma rijetka neželjena djelovanja su uglavnom određena na osnovu spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka na tržište.

### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Veoma rijetko: anemija, leukopenija, trombocitopenija

### **Poremećaji imunološkog sistema**

Rijetko: anafilaksa

### **Psihijatrijski poremećaji i poremećaji nervnog sistema**

Često: glavobolja i vrtoglavica

Veoma rijetko: agitacija, konfuzija, tremor, ataksija, poremećaj govora, halucinacije, psihotični simptomi, konvulzije, somnolencija, encefalopatija, koma

Gore navedeni neurološki poremećaji su uglavnom reverzibilnog karaktera i obično su zabilježeni kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili drugim predisponirajućim faktorima (pogledati poglavlje 4.4).

### **Poremećaji respiratornog trakta, toraksa i mediastinuma**

Rijetko: dispneja

### **Poremećaji probavnog trakta**

Često: mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalna bol

### **Poremećaji jetre i žuči**

Rijetko: reverzibilni porast bilirubina i jetrenih enzima

Veoma rijetko: hepatitis, žutica

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva:**

Često: pruritus, osip (uključujući fotosenzitivnost)

Manje često: urtikarija, ubrzani difuzni gubitak kose. Ubrzani difuzni gubitak kose povezan je sa više različitih bolesti i upotrebom različitih lijekova, pa povezanost sa aciklovirom nije sigurna.

Rijetko: angioedem.

### **Poremećaji bubrega i urinarnog trakta**

Rijetko: porast uree i kreatinina u serumu  
Vrlo rijetko: akutno zatajenje bubrega, bolovi u području bubrega

Bol u području bubrega može biti povezan sa bubrežnim zatajenjem.

### **Poremećaji općeg stanja i reakcije na mjestu primjene**

Često: umor, temperatura

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije 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 djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://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](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi: aciklovir se samo djelimično apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. U slučajevima kada su se pacijenti predozirali unošenjem doza aciklovira do 20 g jednokratno nije došlo do toksičnih efekata. Slučajno, ponovljeno oralno predoziranje aciklovirom kroz nekoliko dana može imati za posljedicu gastrointestinalne (mučnina i povraćanje) i neurološke efekte (glavobolja i smetenost). Predoziranje aciklovirom intravenoznim putem rezultiralo je povišenim koncentracijama uree i kreatinina u serumu, i posljedičnim zatajenjem bubrega. Neurološke reakcije kao što su konfuzija, halucinacije, agitacija, udar i koma dovedeni su u vezu sa predoziranjem intravenoznim putem.

Pacijente 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. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Preparati za liječenje sistemskih virusnih infekcija, nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzibilne transkriptaze.

ATC šifra: J05AB01

##### *Mehanizam djelovanja:*

Aciklovir, u prisutnosti enzima timidin kinaze koju kodira herpes simplex virus, fosforilacijom prelazi u aktivni metabolit aciklovir trifosfat u ćelijama inficiranim herpesom. Aciklovir trifosfat interferira sa viralnom DNK polimerazom i DNK replikacijom. Inkorporacija aciklovir trifosfata u viralnu DNK rezultira raskidom lanca.

##### *Farmakodinamički efekti:*

Aciklovir ima *in vitro* i *in vivo* inhibitorno djelovanjem na humane herpes viruse, uključujući herpes simplex viruse (HSV) tip I i II, varicella-zoster virus (VZV), Epstein Barr virus (EBV) i citomegalovirus (CMV)

Inhibitorno djelovanje aciklovira na HSV I, HSV II, VZV, EBV i CMV je visoko selektivno. Enzim timidin kinaza (TK) normalne, neinficirane ćelije ne koristi efikasno aciklovir kao supstrat, pa je toksičnost za ćelije domaćina kod sisara niska.

Rezultati kliničkih studija indicirali su da rani tretman herpes zostera aciklovirom ima pozitivan efekat na bol i moguću redukciju incidence postherpetične neuralgije.

#### 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

*Apsorpcija:* Apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta je nepotpuna. Prosječna bioraspodivnost varira između 10 i 20%. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu nakon 60-90 minuta. Količina koja se apsorbira ne raste proporcionalno sa povećanjem doze. Prosječna koncentracija u plazmi (C<sub>ssmax</sub>) je 0,7 µg/mL (3,1 mikromol) u ravnotežnom stanju nakon doze od 200 mg primjenjenih svaka 4 sata.

Nivoi C<sub>ssmax</sub> uočeni nakon oralno primjenjenih doza od 400 mg i 800 mg svaka 4 sata su 1,2 i 1,8 mikrograma/ml (5,3 i 8 mikromola), respektivno.

*Biotransformacija:* Aciklovir se izlučuje nepromijenjen putem bubrega. 9-karboksimetoksimetilguanin je jedini značajan metabolit aciklovira i čini otprilike 10-15 % primijenjene doze.

*Distribucija:* Prosječni volumen distribucije od približno 26 litara u stanju ravnoteže ukazuje na to da se aciklovir distribuira u ukupnoj tjelesnoj tečnosti. Koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti iznose približno 50% vrijednosti odgovarajućih koncentracija u plazmi. Vezivanje za plazma proteine je relativno nisko 9-33 % i nema nagovještaja o postojanju interakcija lijekova u pogledu istiskivanja na mjestima vezivanja.

*Eliminacija:* Poluživot aciklovira je 2,9 sati nakon intravenske primjene. Bubrežni klirens aciklovira je značajno veći od klirensa kreatinina, što ukazuje da tubularna sekrecija, pored glomerularne filtracije, doprinosi bubrežnoj eliminaciji lijeka.

*Posebne populacije:* Poluvrijeme i ukupni klirens aciklovira zavise od funkcije bubrega. Zbog toga se prilagođavanje doze preporučuje pacijentima sa oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.4). Kod pacijenata sa hroničnom renalnom insuficijencijom, utvrđeno je da terminalno poluvrijeme eliminacije iznosi 19,5 sati. Srednje poluvrijeme eliminacije aciklovira tokom hemodijalize iznosi 5,7 sati. Koncentracije aciklovira u plazmi su se snižavale za približno 60% tokom dijalize.

Kod starijih osoba, ukupan tjelesni klirens opada sa starošću i udružen je sa smanjenjem klirensa kreatinina, iako postoji mala promjena u poluživotu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci bazirani na konvencionalnim studijama genotoksičnosti i kancerogenosti nisu otkrili poseban rizik za ljude.

U konvencionalnim reproduktivnim studijama nisu zabilježene malformacije. U specijalnim studijama malformacije glave i vrata su zabilježene nakon subkutane primjene visokih doza 11. i 21. dan gestacije kod pacova. Također, slična oštećenja su zabilježena u *in vitro* sistemima gdje je 9,5-dnevni embrio kultivisan 48 sati u koncentratu sa povišenom koncentracijom aciklovira. Ovo indicira da aciklovir može direktno uticati na fetalni razvoj.

Zabilježena je testikularna atrofija kod pacova i aspermatogeneza kod pasa pri dozama od 80-320 mg/kg/dan.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Laktoza monohidrat

Kukuruzni škrob

Magnezijum stearat

Ovaj lijek sadrži laktozu, te ga pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp Laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

Čuvati van dohvata i pogleda djece.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja lijeka**

Providni PVC/Al blister

HERNOVIR 200 mg:

25 tableta/1blister/1 kutija

### **6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Nema dostupnih informacija o mogućem štetnom uticaju proizvoda na okoliš. Slijediti standardne propise i procedure pri odlaganju neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala u okoliš.

**6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

**NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.**

Saray Mahallesi Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14

Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

**Proizvođač gotovog lijeka**

**NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.**

Sancaklar Mah. Eski Akçakoca Cad No: 299

81100 Düzce Türkiye

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

**NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo**

Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Hernovir 200 mg, 25 tableta, 04-07.3-2-9987/22 od 05.03.2024. godine

**Datum revizije teksta**

05.03.2024. godine

**Odobreno<sup>7</sup>**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**