

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aciclovir Olikla 250 mg prášek pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje aciclovirum 250 mg (jako aciclovirum natricum).

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 26 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Popis přípravku: bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

pH po rekonstituci a naředění 9,7–11,7, osmolalita v rozmezí 0,154–0,335 osmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aciclovir Olikla je indikován:

- k léčbě infekce vyvolané virem *herpes simplex* u pacientů se sníženou imunologickou odpovědí a k léčbě závažné primární genitální herpetické infekce u pacientů s normální imunologickou odpovědí,
- k profylaxi infekce vyvolané virem *herpes simplex* u pacientů se sníženou imunologickou odpovědí,
- k léčbě infekce vyvolané virem *varicella zoster*,
- k léčbě herpetické encefalitidy,
- k léčbě infekce vyvolané virem *herpes simplex* u novorozenců a kojenců do 3 měsíců věku.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Intravenózní léčba aciklovirem trvá obvykle 5 dní, ale je možné ji upravit podle stavu pacienta a odpovědi na léčbu.

Léčba herpetické encefalitidy trvá obvykle 10 dní. Léčba herpetické infekce u novorozenců trvá obvykle 14 dní u mukokutánní formy (infekce kůže, očí a úst) a 21 dní u diseminované infekce nebo při postižení CNS.

Doba profylaktického intravenózního podávání acikloviru je určena dobou trvání rizikového období.

#### Dávkování u dospělých

Pacientům s infekcí *herpes simplex* (s výjimkou herpetické encefalitidy) a pacientům s infekcí virem *varicella zoster* se intravenózní forma acikloviru obvykle aplikuje v dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin u dospělých pacientů s normální funkcí ledvin (viz Dávkování při poruše funkce ledvin).

Pacientům s infekcí virem *varicella zoster* se sníženou imunologickou odpovědí nebo pacientům s herpetickou encefalitidou vyvolanou virem *herpes simplex* se intravenózní forma acikloviru aplikuje obvykle v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin u dospělých pacientů s normální funkcí ledvin (viz Dávkování při poruše funkce ledvin).

U oběžných pacientů léčených intravenózně podávaným aciklovirem, je dosaženo vyšších plazmatických koncentrací v závislosti na jejich aktuální tělesné hmotnosti (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Má se proto zvážit snížení dávky u oběžných pacientů, a to zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo starších oběžných pacientů.

#### *Dávkování u dětí a dospívajících:*

Dávka intravenózně podávaného acikloviru u dětí ve věku od 3 měsíců do 12 let se vypočítá z plochy tělesného povrchu.

Dětem ve věku od 3 měsíců infikovaných virem *herpes simplex* (vyjma herpetické encefalitidy) nebo virem *varicella zoster* se aciklovir podává intravenózně v dávkách 250 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu každých 8 hodin, pokud není poškozena funkce ledvin.

U dětí se sníženou imunologickou odpovědí infikovaných virem *varicella zoster* nebo u dětí s herpetickou encefalitidou se aciklovir podává intravenózně v dávkách 500 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu každých 8 hodin, pokud není poškozena funkce ledvin.

Dávkování intravenózní formy acikloviru u novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců se vypočítá podle tělesné hmotnosti.

Doporučený léčebný režim u dětí léčených se známou nebo suspektní neonatální herpetickou infekcí je 20 mg acikloviru na 1 kg tělesné hmotnosti podávaných každých 8 hodin intravenózně po dobu 21 dní u diseminované infekce a při postižení CNS nebo po dobu 14 dní u formy omezené na kůži a sliznice.

U kojenců a dětí s poruchou funkce ledvin je nutné vhodně upravit dávkování podle stupně poruchy funkce ledvin (viz Dávkování při poruše funkce ledvin).

#### *Dávkování u starších pacientů:*

U starších pacientů je nutné počítat s možností poruchy funkce ledvin a podle toho je třeba upravit dávkování (viz Dávkování při poruše funkce ledvin níže).

Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci.

#### *Dávkování při poruše funkce ledvin:*

Opatrnosti je zapotřebí při intravenózním podávání acikloviru pacientům s poruchou funkce ledvin. Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci.

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin se provádí na základě clearance kreatininu uváděné v ml/min u dospělých a dospívajících a v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u kojenců a dětí ve věku do 13 let. Je doporučena následující úprava dávkování:

#### Úprava dávkování u dospělých a dospívajících:

Clearance kreatininu	Dávkování
25–50 ml/min	Výše uvedená doporučená dávka (5 mg/kg nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti) se podává po 12 hodinách.
10–25 ml/min	Výše uvedená doporučená dávka (5 mg/kg nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti) se podává po 24 hodinách.
0 (anurie) až 10 ml/min	U pacientů léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) se výše uvedená doporučená dávka (5 mg/kg nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti) rozdělí do dvou dávek po 24 hodinách. U pacientů léčených hemodialýzou se výše uvedená doporučená dávka (5 mg/kg nebo

	10 mg/kg tělesné hmotnosti) rozdělí a podává se poloviční dávkou po 24 hodinách a po dialýze.
--	---

Úprava dávkování u kojenců a dětí:

Clearance kreatininu	Dávkování
25–50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Výše uvedená doporučená dávka (250 mg/kg nebo 500 mg/m <sup>2</sup> plochy tělesného povrchu nebo 20 mg/kg tělesné hmotnosti) se podává po 12 hodinách.
10–25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Výše uvedená doporučená dávka (250 mg/kg nebo 500 mg/m <sup>2</sup> plochy tělesného povrchu nebo 20 mg/kg tělesné hmotnosti) se podává po 24 hodinách.
0 (anurický) až 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	U pacientů léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) se výše uvedená doporučená dávka (250 mg/kg nebo 500 mg/m <sup>2</sup> plochy tělesného povrchu nebo 20 mg/kg tělesné hmotnosti) rozdělí do dvou dávek po 24 hodinách.  U pacientů léčených hemodialýzou se výše uvedená doporučená dávka (250 mg/kg nebo 500 mg/m <sup>2</sup> plochy tělesného povrchu nebo 20 mg/kg tělesné hmotnosti) rozdělí do dvou dávek a podává se po 24 hodinách a po dialýze.

#### Způsob podání

Pomalá intravenózní infuze po dobu nejméně 1 hodiny.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na aciklovir nebo na valaciklovir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů, kteří dostávají aciklovir intravenózně nebo ve vysokých dávkách perorálně, je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

Intravenózní dávky musejí být podány infuzí trvající déle než hodinu, aby se předešlo precipitaci acikloviru v ledvinách. Je třeba se vyhnout rychlému podání nebo bolusové injekci.

Riziko vzniku poruchy funkce ledvin se zvyšuje s podáním jiných nefrotoxických léků. Opatrnosti je zapotřebí, pokud je aciklovir podáván intravenózně s jinými nefrotoxickými léky.

#### *Podávání přípravku pacientům s poruchou funkce ledvin a starším pacientům:*

Aciklovir je vylučován cestou renální clearance, proto musí být u pacientů s poruchou funkce ledvin dávka snížena (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání). U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin, proto se má u této skupiny pacientů dávka snížit. U obou skupin, a to u starších pacientů a pacientů se sníženou funkcí ledvin, je zvýšené riziko vývoje neurologických nežádoucích účinků, a proto má být výskyt těchto nežádoucích účinků pečlivě sledován. U hlášených případů byly tyto reakce při ukončení léčby vesměs reverzibilní (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Delší nebo opakovaná léčba aciklovirem u jedinců s těžkou poruchou imunity může vést k selekci virových kmenů s omezenou senzitivitou, které nemusejí reagovat na pokračující léčbu aciklovirem (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Pacientům, kteří dostávají vysoké dávky acikloviru ve formě intravenózní infuze (např. u herpetické encefalitidy), je nutné věnovat zvýšenou pozornost, a to zejména pokud jsou dehydratováni nebo s jakoukoli poruchou renální funkce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 26 mg sodíku (cca 1,1 mmol) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá přibližně 1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO, který činí 2 g sodíku.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aciklovir je primárně eliminován v nezměněném stavu močovými cestami, a to tubulární sekrecí. Léčivé přípravky podávané souběžně a eliminované stejným mechanismem mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci acikloviru. **Probenecid** a **cimetidin** zvyšují tímto mechanismem AUC systémově podávaného acikloviru a snižují renální clearance acikloviru. Avšak pro široký terapeutický index acikloviru není zapotřebí dávkování upravovat.

U pacientů, kterým je podáván Aciclovir Olikla, je nutná opatrnost při současném podávání s léky, které s aciklovirem při vylučování kompetují, z důvodu potenciálního zvýšení plazmatických hladin jednoho nebo obou léčiv nebo jejich metabolitů. Bylo prokázáno, že při současném podávání dochází ke zvýšení AUC systémově podávaného acikloviru a inaktivního metabolitu **mofetil-mykofenolátu**, imunosupresiva používaného u pacientů po transplantaci.

Pokud je souběžně s vysokými dávkami intravenózně podávaného acikloviru podáváno **lithium**, musí být sérová koncentrace lithia pečlivě monitorována kvůli riziku toxicity lithia.

Při podání acikloviru ve formě infuze současně s léky ovlivňujícími funkci ledvin (např. **cyklosporin**, **takrolimus**) se vyžaduje opatrnost (společně s monitorováním změn renálních funkcí).

Experimentální studie s 5 subjekty mužského pohlaví ukázala, že souběžná léčba aciklovirem zvyšuje AUC celkově podávaného **theofylinu** o přibližně 50 %. Je doporučeno měřit plazmatickou koncentraci během souběžné terapie aciklovirem.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### *Fertilita:*

Nejsou k dispozici žádné informace o účinku acikloviru na fertilitu u žen. Ve studii zahrnující 20 pacientů mužského pohlaví s normálním počtem spermií, kterým byl podáván perorálně aciklovir v dávkách až do 1 g denně po dobu až 6 měsíců, bylo prokázáno, že aciklovir nemá žádný klinicky významný vliv na počet spermií, jejich motilitu nebo morfologii.

Viz klinické studie v bodě 5.2.

##### *Těhotenství:*

Postmarketingový registr sledování těhotných žen dokumentuje výsledky používání kterýchkoli lékových forem acikloviru. Tento registr ukázal, že u dětí, jejichž matkám byl podáván aciklovir, nedochází k nárůstu výskytu vrozených vad ve srovnání s normální populací. Vyskytující se vrozené vady nebyly ani unikátní, ani nesledovaly určitý vzor, aby bylo možné najít společnou příčinu.

Systémové podání acikloviru v mezinárodně uznávaných standardních testech nezpůsobilo embryotoxické ani teratogenní účinky u králíků, potkanů nebo myši.

V nestandardních testech u potkanů byly pozorovány abnormality plodu, ale pouze v těch případech, kdy byly matkám podány vysoké subkutánní dávky, které měly toxický účinek i pro matku. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

Aciklovir proto má být těhotným ženám podáván jen po pečlivém zvážení potenciálního prospěchu a rizika. Viz reprodukční toxikologické studie v bodě 5.3.

##### *Kojení:*

Po perorálním podání dávky 200 mg acikloviru pětkrát denně byl aciklovir zjištěn v mateřském mléce v koncentracích, jež odpovídaly 0,6–4,1 násobku plazmatických koncentrací. Tyto koncentrace by mohly pro kojence představovat dávky acikloviru až 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Proto by měl být aciklovir kojícím ženám podáván jen tehdy, kdy potenciální prospěch převáží možnost rizika.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aciklovir podávaný ve formě intravenózní infuze se obvykle podává hospitalizovaným pacientům, a proto informace týkající se účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nejsou relevantní. Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou do kategorií četností výskytu zařazeny na základě odhadu. Pro většinu nežádoucích účinků nebyly k dispozici dostatečné údaje pro odhadnutí incidence. Incidence nežádoucích účinků se navíc může lišit ve svém výskytu v závislosti na indikaci.

Následující ustálená označení byla použita ke klasifikaci nežádoucích účinků podle frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

##### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Méně časté: snížení hematologických ukazatelů (anémie, trombocytopenie, leukopenie).

##### *Poruchy imunitního systému*

Velmi vzácné: anafylaxe.

##### *Psychiatrické poruchy\**

Velmi vzácné: agitovanost, zmatenost, halucinace, psychotické symptomy.

##### *Poruchy nervového systému\**

Velmi vzácné: bolest hlavy, závratě, třes, ataxie, dysartrie, křeče, somnolence, encefalopatie a kóma.

\*Výše zmíněné příznaky jsou obecně reverzibilní a obvykle jsou hlášeny u pacientů s poruchou renálních funkcí nebo s jinými predisponujícími faktory (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

##### *Cévní poruchy*

Časté: flebitida.

##### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Velmi vzácné: dyspnoe.

##### *Gastrointestinální poruchy*

Časté: nauzea, zvracení.

Velmi vzácné: průjem, bolesti břicha.

##### *Poruchy jater a žlučových cest*

Časté: reverzibilní zvýšení hladin jaterních enzymů.

Velmi vzácné: reverzibilní zvýšení hladiny bilirubinu, ikterus, hepatitida.

##### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Časté: svědění, kopřivka, exantémy (včetně fotosenzitivní reakce).

Velmi vzácné: angioedém.

##### *Poruchy ledvin a močových cest*

Časté: zvýšení hladiny močoviny v krvi a koncentrace kreatininu.

U rychlého zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu se předpokládá, že souvisí s maximální koncentrací v séru a se stavem hydratace pacienta. Aby se předešlo tomuto nežádoucímu účinku, nesmí se aciklovir ve formě infuzního roztoku podat jako bolus, ale musí být podán ve formě pomalé infuze trvající více než 1 hodinu.

Velmi vzácné: porucha funkce ledvin, akutní renální selhání, bolest v oblasti ledvin.

Je nutné udržovat přiměřenou hydrataci pacienta. Poruchy ledvinových funkcí během intravenózní léčby aciklovirem se rychle upraví rehydratací pacienta nebo snížením dávek léku, případně ukončením léčby. Nicméně ve výjimečných případech může dojít k progresi do akutního renálního selhání.

Bolest v oblasti ledvin může souviset s renálním selháním a s krystalurií.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Velmi vzácné: únava, horečka, lokální zánětlivá reakce.

Při neúmyslném paravenózním podání acikloviru se může objevit závažná lokální zánětlivá reakce, která někdy vede k nekróze tkání.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### *Symptomy:*

Předávkování během intravenózní léčby aciklovirem má za následek zvýšení hladiny kreatininu a zvýšení koncentrace močoviny v krvi a následné renální selhání. V souvislosti s předávkováním byly popsány neurologické účinky zahrnující zmatenost, halucinace, agitovanost, záchvaty křečí a kóma.

### *Léčba:*

Pacienti musejí být intenzivně monitorováni ohledně možných známek toxicity. Hemodialýza významně zvyšuje vylučování acikloviru z krve, a proto má být použita při prvních příznacích předávkování.

Aciklovir je dialyzovatelný, při intoxikaci lze využít i forsírovanou diurézu s alkalizací moče.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci

ATC kód: J05AB01

Aciklovir je syntetický analog purinového nukleosidu s *in vitro* a *in vivo* inhibiční aktivitou proti lidským herpetickým virům, včetně viru *herpes simplex* (HSV) typu 1 a 2, viru *varicella zoster* (VZV), viru Epstein–Barrové (EBV) a cytomegaloviru (CMV). V buněčných kulturách má aciklovir největší

antivirový účinek proti HSV1, následovaný (v sestupném pořadí podle účinnosti) HSV2, VZV, EBV a CMV.

Inhibiční aktivita acikloviru proti HSV1, HSV2, VZV a EBV je vysoce selektivní. Enzym thymidinkináza (TK) normálních, neinfikovaných buněk nevyužívá samotný aciklovir efektivně jako substrát, a proto je toxicita pro hostitelské buňky savců nízká. Avšak TK kódovaná HSV, VZV a EBV přeměňuje aciklovir na aciklovir-monofosfát, nukleosidový analog, který je dále konvertován buněčnými enzymy na difosfát a nakonec na trifosfát. Aciklovir-trifosfát interferuje s virovou DNA polymerázou a inhibuje replikaci virové DNA s výsledným ukončením řetězce a s jeho následným začleněním do virové DNA.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U dospělých pacientů je terminální plazmatický poločas acikloviru po intravenózním podání asi 2,9 hodiny. Většina léku je vyloučena v nezměněné formě ledvinami. Renální clearance acikloviru je podstatně větší než clearance kreatininu, což naznačuje, že kromě glomerulární filtrace se na eliminaci léčiva ledvinami podílí také tubulární sekrece.

9-karboxymethoxymethylguanin je jediným významným metabolitem acikloviru a představuje 10 až 15 % dávky vyloučené močí.

Je-li aciklovir podán jednu hodinu po podání 1 g probenecidu, biologický poločas a plocha pod křivkou se zvýší o 18 %, resp. 40 %.

U dospělých pacientů byly po hodinové infuzi níže uvedených dávek zaznamenány následující hodnoty průměrné maximální plazmatické koncentrace ( $C_{SS_{max}}$ ) a následující hodnoty minimální plazmatické koncentrace v době 7 hodin po podání ( $C_{SS_{min}}$ ):

Maximální a minimální hodnoty plazmatické koncentrace u dospělých pacientů

	Dávka 2,5 mg/kg	Dávka 5 mg/kg	Dávka 10 mg/kg
$C_{SS_{max}}$ μmol (μg/ml)	22,7 (5,1)	43,6 (9,8)	92 (20,7)
$C_{SS_{min}}$ μmol (μg/ml)	2,2 (0,5)	3,1 (0,7)	10,2 (2,3)

U dětí starších než 1 rok byly pozorovány podobné průměrné maximální ( $C_{SS_{max}}$ ) a minimální ( $C_{SS_{min}}$ ) koncentrace, když se dávka 250 mg/m<sup>2</sup> nahradila dávkou 5 mg/kg a dávka 500 mg/m<sup>2</sup> se nahradila dávkou 10 mg/kg. U novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců léčených dávkou 10 mg/kg formou 60minutové infuze každých 8 hodin byla zaznamenána  $C_{SS_{max}}$  61,2 mikromolu (13,8 μg/ml) a  $C_{SS_{min}}$  10,1 mikromolu (2,3 μg/ml). Samostatná skupina novorozenců léčených 15 mg/kg každých 8 hodin ukázala zvýšení hladin přibližně v závislosti na dávce, s  $C_{SS_{max}}$  83,5 mikromolu (18,8 μg/ml) a  $C_{SS_{min}}$  14,1 mikromolu (3,2 μg/ml). Terminální plazmatický poločas u novorozenců byl 3,8 hodiny.

U starších pacientů klesá celková tělesná clearance se zvyšujícím se věkem a je spojena s poklesem clearance kreatininu, ačkoli se terminální plazmatický poločas mění jenom v malé míře.

U pacientů s chronickým selháním ledvin bylo zjištěno, že průměrný terminální poločas je 19,5 hodiny. Průměrný poločas acikloviru během hemodialýzy byl 5,7 hodiny. Plazmatické koncentrace acikloviru klesly během dialýzy přibližně o 60 %.

V klinické studii, ve které byl aciklovir podán morbidně obézním pacientkám (n = 7) na základě jejich skutečné tělesné hmotnosti, bylo zjištěno, že plazmatická koncentrace je přibližně dvakrát vyšší než

u pacientů s normální hmotností (n = 5), v souladu s rozdílem tělesné hmotnosti mezi těmito dvěma skupinami.

Koncentrace v mozkomíšním moku odpovídají přibližně 50 % plazmatických koncentrací. Vazba na plazmatické bílkoviny je relativně nízká (9–33 %) a nepředpokládají se lékové interakce týkající se vytěsnění z vazebného místa.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Mutagenita*

Výsledky širokého spektra testování mutagenity *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že je nepravděpodobné, že by aciklovir představoval genetické riziko pro člověka.

#### *Karcinogenní účinek*

V dlouhodobých studiích u potkanů a myši se aciklovir neprojevil jako karcinogen.

#### *Teratogenita*

Systémové podání acikloviru v mezinárodně uznávaných standardních testech nezpůsobilo embryotoxické ani teratogenní účinky u králíků, potkanů nebo myši.

V nestandardních testech u potkanů byly pozorovány abnormality plodu, ale pouze v těch případech, kdy byly matkám podány vysoké subkutánní dávky, které měly toxický účinek i pro matku. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

#### *Fertilita*

Při sledování celkové toxicity u potkanů byly popsány převážně reverzibilní nežádoucí účinky na spermatogenezi, ale pouze při podávání acikloviru v dávkách, které při celkovém podání vysoce překročily terapeutické dávky. Dvougenerační studie u myši neodhalila žádný nežádoucí účinek perorálně podávaného acikloviru na fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydroxid sodný (k úpravě pH).

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Prášek pro infuzní roztok: 3 roky.

Po rekonstituci: Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci a naředění byla prokázána na dobu 12 hodin při 25 °C pro všechny infuzní roztoky uvedené v bodě 6.6.

Z mikrobiologického hlediska však má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituce a ředění za použití infuzních roztoků jsou podrobně popsány v bodě 6.6.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem



## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledná skleněná lahvička třídy II s pryžovou zátkou a s hliníkovým a polypropylenovým uzávěrem.

*Velikost balení:*

5 injekčních lahviček

10 injekčních lahviček

Na trhu nemusejí být dostupné všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

*Rekonstituce:*

Přípravek Aciclovir Olikla je nutno před použitím nejdříve rekonstituovat buď v 10 ml vody pro injekci nebo v 0,9% roztoku chloridu sodného, čímž vznikne roztok obsahující 25 mg acikloviru v 1 ml. Lahvičku je třeba jemně protřepat, dokud se její obsah úplně nerozpustí.

Rekonstituovaný roztok se jeví světle žlutý a mírně opalizující.

Po rekonstituci může být roztok acikloviru podáván infuzní pumpou.

*Ředění:*

Rekonstituovaný prášek pro infuzní roztok lze dále ředit minimálně 50 ml kompatibilního infuzního roztoku za vzniku roztoku s koncentrací acikloviru ne vyšší než 5 mg/ml.

Požadované množství rekonstituovaného acikloviru se přidá do zvoleného infuzního roztoku, jak je doporučeno níže, a dobře se protřepe, aby došlo k adekvátnímu promíchání.

Pro děti a novorozence má být objem infuzního roztoku minimální, proto se doporučuje, aby ředění bylo v poměru: 4 ml rekonstituovaného roztoku (100 mg přípravku Aciclovir Olikla) do 20 ml infuzního roztoku.

Po rekonstituci je roztok přípravku Aciclovir Olikla kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

- intravenózní infuze chloridu sodného (0,45% a 0,9%),
- intravenózní infuze chloridu sodného (0,9%) a glukózy (5%),
- intravenózní infuze složeného roztoku natrium-laktátu (Hartmannův roztok).

Aciclovir Olikla po naředění v souladu s výše uvedeným postupem poskytne koncentraci acikloviru ne větší než 0,5%.

Aciclovir Olikla neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Rekonstituce a naředění proto mají být prováděny za aseptických podmínek těsně před použitím a jakýkoli nepoužitý roztok má být zlikvidován. Rekonstituované nebo naředěné roztoky se nemají uchovávat v chladničce.

Po rekonstituci a naředění přípravku do infuze podle návodu má roztok pH přibližně 11.

Pokud by se objevil jakýkoli viditelný zákal nebo krystalizace v roztoku před podáním infuze nebo během infuze, přípravek má být zlikvidován.

Přípravek je určen k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.

Náměstí Smiřických 42

281 63 Kostelec nad Černými lesy

Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

42/774/16-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 2. 2018

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 4. 2023