

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ertapenem ASH 1 g
prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g ertapenému (ako ertapeném sodný).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka obsahuje približne 6,0 mEq sodíka (približne 137 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).
Biely až žltkastý prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba

Ertapenem ASH je indikovaný pediatrickým pacientom (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov) a dospelým na liečbu nasledujúcich infekcií, ktoré sú zapríčinené baktériami citlivými alebo veľmi pravdepodobne citlivými na ertapeném a keď sa odporúča parenterálna liečba (pozri časť 4.4 a 5.1):

- intraabdominálne infekcie,
- komunitne získaná pneumónia,
- akútne gynekologické infekcie,
- infekcie kože a mäkkých tkanív pri diabetickej nohe (pozri časť 4.4).

Prevenencia

Ertapenem ASH je indikovaný dospelým na profylaxiu infekcie operačného miesta po elektívnom kolorektálnom chirurgickom zákroku (pozri časť 4.4).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba

Dospelí a dospievajúci (vo veku od 13 do 17 rokov): Dávka Ertapenemu ASH je 1 gram (g) podaná jedenkrát denne intravenózne (pozri časť 6.6).

Dojčatá a deti (vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov): Dávka Ertapenemu ASH je 15 mg/kg podaná dvakrát denne (neprekročiť dávku 1 g/deň) intravenózne (pozri časť 6.6).

Prevenencia

Dospelí: Na prevenciu infekcií operačného miesta po elektívnom kolorektálnom chirurgickom zákroku je odporúčané dávkovanie 1 g ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v priebehu 1 hodiny pred chirurgickou incíziou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ertapenemu ASH u detí mladších ako 3 mesiace neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

Ertapenem ASH sa môže použiť na liečbu infekcií u dospelých pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov, ktorých klírens kreatinínu je $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti ertapenému na to, aby bolo možné odporučiť dávku. Ertapeném sa preto nemá použiť u týchto pacientov (pozri časť 5.2.). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek.

Pacienti na hemodialýze

Nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti ertapenému u pacientov na hemodialýze, aby bolo možné odporučiť dávku. Ertapeném sa preto nemá použiť u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2.).

Starší pacienti

Má sa podať odporúčaná dávka Ertapenemu ASH, okrem prípadov závažnej poruchy funkcie obličiek (pozri *Porucha funkcie obličiek*).

Spôsob podávania

Intravenózne podanie: Ertapenem ASH sa má podať v infúzii trvajúcej 30 minút.

Zvyčajná dĺžka liečby Ertapenemom ASH je 3 až 14 dní, ale môže sa meniť v závislosti od typu a závažnosti infekcie a vyvolávajúceho (vyvolávajúcich) patogénu (patogénov). Keď je to klinicky indikované, po zaznamenaní klinického zlepšenia možno prejsť na vhodné perorálne antibiotikum. Pripravené roztoky Ertapenemu ASH sú bezfarebné až bledožlté.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na ktorékoľvek iné karbapenémové antibiotikum.
- Silná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

U pacientov užívajúcich betalaktámy boli hlásené závažné a niekedy smrteľné reakcie z precitlivenosti (anafylaktické reakcie). Výskyt týchto reakcií je pravdepodobnejší u osôb s anamnézou citlivosti na mnohopočetné alergény. Pred začatím liečby ertapenémom je potrebné starostlivo pátrať po predchádzajúcich reakciách precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny, iné betalaktámy a ďalšie alergény (pozri časť 4.3). Ak sa vyskytne alergická reakcia na ertapeném (pozri časť 4.8), okamžite ukončíte terapiu. **Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú okamžitú neodkladnú liečbu.**

Superinfekcia

Dlhodobé používanie ertapenému môže mať za následok premnoženie rezistentných organizmov. Je dôležité opakované hodnotenie stavu pacienta. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, treba prijať príslušné opatrenia.

Kolitída v súvislosti s antibiotickou liečbou

Pri ertapenéme boli hlásené kolitída súvisiaca s antibiotikami a pseudomembranózna kolitída, ktorých závažnosť sa môže pohybovať od miernej po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, ktorí majú hnačku po podaní antibiotík. Je potrebné zvážiť ukončenie liečby Ertapenecom ASH a podanie špecifickej liečby proti *Clostridioides difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Záchvaty

Počas klinického skúšania boli u dospelých pacientov liečených ertapenémom (1 g jedenkrát denne) v priebehu liečby alebo nasledujúcich 14-dňoch po ukončení terapie hlásené záchvaty. Záchvaty sa vyskytli najčastejšie u starších pacientov a u pacientov s už existujúcimi poruchami centrálného nervového systému (CNS) (napr. lézie mozgu alebo záchvaty v anamnéze) a/alebo so zhoršenou renálnou funkciou. Podobné pozorovania sa vyskytli po uvedení lieku na trh.

Súbežné používanie s kyselinou valproovou

Súbežné používanie ertapenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Suboptimálna expozícia

Na základe dostupných údajov sa nedá vylúčiť, že v malom počte prípadov chirurgických intervencií presahujúcich 4 hodiny môžu byť pacienti vystavení nižším ako optimálnym koncentráciám ertapenému a následne riziku možného zlyhania liečby. Preto je v takýchto výnimočných prípadoch potrebná opatrnosť.

Kritéria pre použitie v osobitných skupinách pacientov

Skúsenosti s používaním ertapenému v liečbe závažných infekcií sú obmedzené. V klinických štúdiách liečby komunitne získanej pneumónie u dospelých malo 25 % hodnotiteľných pacientov liečených ertapenémom závažné ochorenie (definované ako index závažnosti pneumónie > III). V klinickej štúdii liečby akútnych gynekologických infekcií u dospelých malo 26 % hodnotiteľných pacientov liečených ertapenémom závažné ochorenie (definované ako teplota $\geq 39^\circ\text{C}$ a/alebo bakteriémia); desať pacientov malo bakteriémiu. Z hodnotiteľných pacientov liečených ertapenémom v klinickej štúdii liečby intraabdominálnych infekcií u dospelých malo 30 % generalizovanú peritonitídu a 39 % malo infekcie na iných miestach ako v apendixe vrátane žalúdka, duodena, tenkého čreva, hrubého čreva a žľaz; počet hodnotiteľných pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie so skóre APACHE II ≥ 15 , bol nedostatočný a účinnosť u týchto pacientov nebola stanovená.

Účinnosť ertapenému v liečbe komunitne získanej pneumónie zapríčinennej penicilín-rezistentným *Streptococcus pneumoniae* nebola stanovená.

Účinnosť ertapenému v liečbe infekcií diabetickej nohy so súbežnou osteomyelitídou nebola stanovená.

Skúseností s ertapenémom u detí mladších ako dva roky je pomerne málo. V tejto vekovej skupine sa má venovať zvláštna pozornosť stanoveniu citlivosti infikujúceho mikroorganizmu (mikroorganizmov) na ertapeném. U detí mladších ako 3 mesiace nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Encefalopatia

Pri používaní ertapenému bola hlásená encefalopatia (pozri časť 4.8). Ak je podozrenie na encefalopatiu vyvolanú ertapenémom (napr. myoklonus, záchvaty, zmenený duševný stav, znížená úroveň vedomia), je potrebné zvážiť ukončenie liečby ertapenémom. Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú vyššie riziko encefalopatie vyvolanej ertapenémom a jej ústup môže byť predĺžený.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje približne 137 mg sodíka na 1 g dávky, čo zodpovedá 6,85 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie zapríčinené inhibíciou klírensu sprostredkovaného P-glykoproteínom alebo klírensu sprostredkovaného cytochrómom P450 (CYP) sú nepravdepodobné (pozri časť 5.2).

Kyselina valproová

Pri súbežnom podávaní kyseliny valproovej s karbapenémovými antibiotikami boli hlásené zníženia koncentrácií kyseliny valproovej, ktoré môžu klesnúť pod terapeutické rozpätie. Znížené koncentrácie kyseliny valproovej môžu viesť k nedostatočnej kontrole záchvatov. Súbežné používanie ertapenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa preto neodporúča a je potrebné zvážiť alternatívnu antibakteriálnu alebo antikonvulzívnu liečbu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neuskutočnili sa adekvátne a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálne-fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu. Ertapeném sa však nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Ertapeném sa vylučuje do ľudského mlieka. Matky, ktoré dostávajú ertapeném, nemajú svoje deti dojsť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dieťaťa.

Fertilita

Neexistujú dostatočné a dobre kontrolované štúdie týkajúce sa účinku ertapenému na fertilitu u mužov a žien. Predklinické štúdie nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch ertapenému na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ertapenem ASH môže ovplyvniť schopnosť pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že v súvislosti s užívaním Ertapenemu ASH boli hlásené závrat a somnolencia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelí

Celkový počet pacientov liečených ertapenémom v klinických štúdiách bol viac ako 2 200, z ktorých viac ako 2 150 dostalo dávku ertapenému 1 g. Nežiaduce reakcie (t.j. považované skúšajúcim za možno, pravdepodobne alebo jednoznačne súvisiace s liekom) boli hlásené u približne 20 % pacientov liečených ertapenémom. V dôsledku nežiaducich reakcií bola liečba prerušená u 1,3 % pacientov. Ďalších 476 pacientov dostalo ertapeném ako jednorazovú 1 g dávku pred chirurgickým zákrokom v klinickej štúdii profylaxie infekcie operačného miesta po kolorektálnom chirurgickom zákroku.

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými počas liečby a v období sledovania 14 dní po ukončení liečby: hnačka (4,8 %), komplikácie žily v mieste podania infúzie (4,5 %) a nevoľnosť (2,8 %). U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli

najčastejšie hlásené laboratórne výsledky mimo normy a ich incidencia počas liečby a v období sledovania 14 dní po ukončení liečby: zvýšenie ALT (4,6 %), AST (4,6 %), alkalickkej fosfatázy (3,8 %) a počtu trombocytov (3,0 %).

Pediatrická populácia (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov)

Celkový počet pacientov liečených ertapenémom v klinických štúdiách bol 384. Celkový bezpečnostný profil je porovnateľný s profilom u dospelých pacientov. Nežiaduce reakcie (t.j. považované skúšajúcim za možno, pravdepodobne alebo jednoznačne súvisiace s liekom) boli hlásené u približne 20,8 % pacientov liečených ertapenémom. V dôsledku nežiaducich reakcií bola liečba prerušená u 0,5 % pacientov.

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami počas liečby a v období sledovania 14 dní po ukončení liečby: hnačka (5,2 %) a bolesť v mieste podania infúzie (6,1 %).

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli najčastejšie hlásené laboratórne výsledky mimo normy a ich incidencia počas liečby a v období sledovania 14 dní po ukončení liečby: pokles počtu neutrofilov (3,0 %) a zvýšenie ALT (2,9 %) a AST (2,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli počas liečby a v období sledovania 14 dní po ukončení liečby hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); Neznáme (z dostupných údajov)

	<i>Dospelí vo veku 18 rokov a starší</i>	<i>Deti a dospievajúci (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov)</i>
Infekcie a nákazy	<i>Menej časté:</i> orálna kandidóza, kandidóza, mykotická infekcia, pseudomembránózna enterokolitída, vaginitída <i>Zriedkavé:</i> pneumónia, dermatomykóza, pooperačná infekcia rany, infekcia močových ciest	
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Zriedkavé:</i> neutropénia, trombocytopenia	
Poruchy imunitného systému	<i>Zriedkavé:</i> alergia <i>Neznáme:</i> anafylaxia vrátane anafylaktoidných reakcií	
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Menej časté:</i> anorexia <i>Zriedkavé:</i> hypoglykémia	
Psychické poruchy	<i>Menej časté:</i> nespavosť, zmätenosť <i>Zriedkavé:</i> agitácia, úzkosť, depresia <i>Neznáme:</i> zmenený duševný stav (zahŕňajúci agresivitu, delírium, dezorientáciu, zmeny mentálneho stavu)	<i>Neznáme:</i> zmenený duševný stav (zahŕňajúci agresivitu)

	<i>Dospelí vo veku 18 rokov a starší</i>	<i>Deti a dospievajúci (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov)</i>
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolesť hlavy <i>Menej časté:</i> závrat, somnolencia, skreslená chuť, záchvat (pozri časť 4.4) <i>Zriedkavé:</i> tremor, synkopa <i>Neznáme:</i> halucinácie, znížená úroveň vedomia, dyskinéza, myoklonus, narušenie chôdze, encefalopatia (pozri časť 4.4)	<i>Menej časté:</i> bolesť hlavy <i>Neznáme:</i> halucinácie
Poruchy oka	<i>Zriedkavé:</i> poškodenie skléry	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Menej časté:</i> sínusová bradykardia <i>Zriedkavé:</i> arytmia, tachykardia	
Poruchy ciev	<i>Časté:</i> komplikácie žily v mieste podania infúzie, flebitída/tromboflebitída <i>Menej časté:</i> hypotenzia <i>Zriedkavé:</i> krvácanie, zvýšený krvný tlak	<i>Menej časté:</i> nával horúčavy, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Menej časté:</i> dyspnoe, faryngeálny diskomfort <i>Zriedkavé:</i> nazálna kongescia, kašeľ, epistaxa, rachoty/chrôpky, sipot	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i> hnačka, nevoľnosť, vracanie <i>Menej časté:</i> zápcha, regurgitácia žalúdočnej kyseliny, sucho v ústach, dyspepsia, bolesť brucha <i>Zriedkavé:</i> dysfágia, fekálna inkontinencia, peritonitída v oblasti panvy <i>Neznáme:</i> škvrny na zuboch	<i>Časté:</i> hnačka <i>Menej časté:</i> zmena zafarbenia stolice, meléna
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>Zriedkavé:</i> cholecystitída, žltáčka, porucha pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté:</i> vyrážka, pruritus <i>Menej časté:</i> erytém, urtikária <i>Zriedkavé:</i> dermatitída, deskvamácia, hypersenzitívna vaskulitída <i>Neznáme:</i> akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (<i>Acute Generalised Exanthematous Pustulosis</i> , AGEP), vyrážka zapríčinená liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS syndróm)	<i>Časté:</i> plienková dermatitída <i>Menej časté:</i> erytém, vyrážka, petéchie

	<i>Dospelí vo veku 18 rokov a starší</i>	<i>Deti a dospievajúci (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov)</i>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Zriedkavé:</i> svalové kŕče, bolesť ramena <i>Neznáme:</i> svalová slabosť	
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Zriedkavé:</i> renálna insuficiencia, akútna renálna insuficiencia	
Stavy v gravidite: v šestonedelí a v perinatálnom období	<i>Zriedkavé:</i> potrat	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<i>Zriedkavé:</i> krvácanie z pohlavných orgánov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Menej časté:</i> extravazácia, asténia/únava, horúčka, edém/opuch, bolesť na hrudníku <i>Zriedkavé:</i> indurácia v mieste podania injekcie, malátnosť	<i>Časté:</i> bolesť v mieste podania infúzie <i>Menej časté:</i> pálenie v mieste podania infúzie, pruritus v mieste podania infúzie, erytém v mieste podania infúzie, teplo v mieste podania infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenie		
Biochémia	<i>Časté:</i> zvýšenie ALT, AST, alkalickéj fosfatázy <i>Menej časté:</i> zvýšenie celkového bilirubínu, priameho bilirubínu, nepriameho bilirubínu, kreatinínu, močoviny, glukózy v sére <i>Zriedkavé:</i> pokles bikarbonátu, kreatinínu a draslíka v sére; zvýšenie LDH, fosforu a draslíka v sére	<i>Časté:</i> zvýšenie ALT a AST
Hematológia	<i>Časté:</i> zvýšenie počtu trombocytov <i>Menej časté:</i> pokles bielych krviniek, počtu trombocytov, segmentovaných neutrofilov, hemoglobínu a hematokritu; zvýšenie eozinofilov, aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, protrombínového času, segmentovaných neutrofilov a bielych krviniek <i>Zriedkavé:</i> pokles lymfocytov; zvýšenie nesegmentovaných neutrofilov, lymfocytov, metamyelocytov, monocytov, myelocytov; atypických lymfocytov	<i>Časté:</i> pokles počtu neutrofilov <i>Menej časté:</i> zvýšenie počtu trombocytov, aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, protrombínového času, pokles hemoglobínu

	<i>Dospelí vo veku 18 rokov a starší</i>	<i>Deti a dospievajúci (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov)</i>
Analýza moču	<i>Menej časté:</i> zvýšenie baktérií, bielych krviniek, epitelových buniek a erytrocytov v moči; prítomnosť kvasiniek v moči <i>Zriedkavé:</i> zvýšenie urobilinogénu	
Rôzne	<i>Menej časté:</i> pozitívny toxín <i>Clostridioides difficile</i>	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

O liečbe predávkovania ertapenémom nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie. Predávkovanie ertapenémom je nepravdepodobné. Intravenózne podávanie ertapenému v dávke 3 g denne počas 8 dní zdravým dospelým dobrovoľníkom nevedlo k významnej toxicite. Neúmyselné podanie do 3 g denne nemalo v klinických štúdiách u dospelých za následok klinicky významne nežiaduce reakcie. V pediatrických klinických štúdiách nevedla jednorazová intravenózna (i.v.) dávka 40 mg/kg až do maximálnej dávky 2 g k toxicite.

V prípade predávkovania je však potrebné liečbu Ertapenemom ASH prerušiť a podávať celkovú podpornú liečbu, kým nenastúpi renálna eliminácia.

Ertapeném je možné odstrániť do určitej miery hemodialýzou (pozri časť 5.2), nie sú však k dispozícii žiadne údaje o použití hemodialýzy na liečbu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne liečivá na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH03

Mechanizmus účinku

Ertapeném inhibuje syntézu bakteriálnej bunkovej steny naviazaním sa na proteíny viažuce penicilín (*penicillin binding proteins*, PBP). U *Escherichia coli* má najvyššiu afinitu k PBP 2 a 3.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

V predklinických štúdiách FK/FD sa podobne, ako pri iných betalaktámových antibiotikách zistilo, že čas, keď plazmatická koncentrácia ertapenému prekročí MIC infikujúceho mikroorganizmu, najlepšie koreluje s účinnosťou.

Mechanizmus rezistencie

V pozorovacích štúdiách v Európe bola rezistencia u druhov považovaných za citlivé na ertapeném menej častá. U rezistentných izolátov sa rezistencia na iné antibiotiká zo skupiny karbapenémov pozorovala u niektorých, ale nie u všetkých izolátov. Ertapeném je efektívne stabilný voči hydrolýze väčšinou tried betalaktamáz vrátane penicilínáz, cefalosporínáz a betalaktamáz s rozšíreným spektrom, ale nie metalobetalaktamáz.

Meticilín-rezistentné stafylokoky a enterokoky sú rezistentné voči ertapenému v dôsledku necitlivosti cieľového PBP; *P. aeruginosa* a iné nefermentačné baktérie sú vo všeobecnosti rezistentné, pravdepodobne kvôli obmedzenej penetrácii a aktívnemu efluxu.

Rezistencia u *Enterobacteriales* je menej častá a ertapeném je spravidla účinný proti *Enterobacteriaceae* s rozšíreným spektrom betalaktamáz (*Enterobacteriaceae Extended Spectrum Beta-lactamases*, ESBL). Rezistencia sa však môže pozorovať, ak sú ESBL alebo iné účinné betalaktamázy (napr. typy AmpC) prítomné v spojení so zníženou permeabilitou vyplývajúcou zo straty jedného alebo viacerých porínov vonkajšej membrány alebo so zvýšeným efluxom. Rezistencia môže vzniknúť aj akvizíciou betalaktamáz s významnou karbapeném-hydrolyzujúcou aktivitou (napr. IMP a VIM metalobetalaktamázy alebo typy KPC), hoci tieto sú zriedkavé.

Mechanizmus účinku ertapenému sa líši od iných tried antibiotík, ako sú chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Medzi ertapenénom a týmito liečivami nie je skrížená rezistencia na podklade zmeny cieľovej molekuly. U niektorých mikroorganizmov sa však môže vyskytovať rezistencia na viac ako jeden druh antibiotík, ak je mechanizmus rezistencie založený na, alebo zahŕňa nepriepustnosť pre niektoré zlúčeniny alebo efluxnú pumpu.

Interpretačné kritéria testovania citlivosti

Interpretačné kritéria minimálnej inhibičnej koncentrácie (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) pre testovanie citlivosti stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) pre ertapeném a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pre vybrané druhy líšiť podľa geografickej polohy a času, preto je žiaduce získať lokálne informácie o rezistencii, hlavne pri liečbe závažných infekcií. V Európskej únii boli hlásené lokalizované ohniská infekcií spôsobené karbapeném-rezistentnými organizmami. Informácie uvedené nižšie poskytujú iba orientačný návod na určenie pravdepodobnosti či bude mikroorganizmus citlivý na ertapeném alebo nie.

Bežne citlivé druhy:
<u>Gram-pozitívne aeróby:</u> Meticilín-citlivé stafylokoky (vrátane <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Gram-negatívne aeróby:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>

Anaeróby: druhy <i>Clostridium</i> (okrem <i>C. difficile</i>)* druhy <i>Eubacterium</i> * druhy <i>Fusobacterium</i> * druhy <i>Peptostreptococcus</i> * <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * druhy <i>Prevotella</i> *
Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia:
Gram-pozitívne aeróby: Meticilín-rezistentné stafylokoky ^{†#}
Anaeróby: <i>Bacteroides fragilis</i> a druhy v skupine <i>B. fragilis</i> *
Inherentne rezistentné mikroorganizmy:
Gram-pozitívne aeróby: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokoky vrátane <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i>
Gram-negatívne aeróby: druhy <i>Aeromonas</i> druhy <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróbne: druhy <i>Lactobacillus</i>
Iné: druhy <i>Chlamydia</i> druhy <i>Mycoplasma</i> druhy <i>Rickettsia</i> druhy <i>Legionella</i>

* Aktivita bola dostatočne preukázaná v klinických štúdiách.

† Účinnosť ertapenému v liečbe komunitne získanej pneumónie vyvolanej penicilín-rezistentným *Streptococcus pneumoniae* nebola stanovená.

⁺ Frekvencia získanej rezistencie > 50 % v niektorých členských štátoch.

[#] Meticilín-rezistentné stafylokoky (vrátane MRSA) sú vždy rezistentné voči betalaktámom.

Informácie z klinických štúdií

Účinnosť v pediatrických štúdiách

V randomizovaných porovnávacích multicentrických štúdiách s pacientmi vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov sa primárne hodnotila pediatrická bezpečnosť a následne účinnosť ertapenému.

Podiel pacientov s hodnotením priaznivej klinickej odpovede počas poliečebnej návštevy v klinickej populácii MITT je uvedený nižšie:

Typ ochorenia [†]	Veková skupina	Ertapeném		Ceftriaxón	
		n/m	%	n/m	%
Komunitne získaná pneumónia (Community Acquired Pneumonia, CAP)	od 3 do 23 mesiacov	31/35	88,6	13/13	100,0
	Od 2 do 12 rokov	55/57	96,5	16/17	94,1
	Od 13 do 17 rokov	3/3	100,0	3/3	100,0
Typ ochorenia	Veková skupina	Ertapeném		Tikarcilín/klavulanát	
		n/m	%	n/m	%

Intraabdominálne infekcie (IAI)	Od 2 do 12 rokov	28/34	82,4	7/9	77,8
	Od 13 do 17 rokov	15/16	93,8	4/6	66,7
Akútne infekcie panvy (AIP)	Od 13 do 17 rokov	25/25	100,0	8/8	100,0

† Zahŕňa 9 pacientov v skupine s ertapenémom (7 CAP a 2 IAI), 2 pacientov v skupine s ceftriaxómom (2 CAP) a 1 pacienta s IAI v skupine s tikarcilínom/klavulanátom so sekundárnou bakteriémiou pri vstupe do tejto štúdie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenózne infúzii dávky 1 g boli u zdravých mladých dospelých (vo veku od 25 do 45 rokov) 155 mikrogramov/ml ($C_{\max}$) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie), 9 mikrogramov/ml 12 hodín po podaní a 1 mikrogram/ml 24 hodín po podaní.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (*Area Under the Plasma Concentration Curve*, AUC) ertapenému stúpa u dospelých takmer dávkovo proporcionálne v rozsahu dávky od 0,5 g do 2 g.

Po opakovaných intravenózných dávkach v rozsahu od 0,5 g do 2 g denne nedochádza u dospelých ku kumulácii ertapenému.

Priemerná plazmatická koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenózne infúzii dávky 15 mg/kg (do maximálnej dávky 1 g) boli u pacientov vo veku od 3 do 23 mesiacov 103,8 mikrogramov/ml ($C_{\max}$) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie), 13,5 mikrogramov/ml 6 hodín po podaní a 2,5 mikrogramov/ml 12 hodín po podaní.

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenózne infúzii dávky 15 mg/kg (do maximálnej dávky 1 g) boli u pacientov vo veku od 2 do 12 rokov 113,2 mikrogramov/ml ($C_{\max}$) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie), 12,8 mikrogramov/ml 6 hodín po podaní a 3,0 mikrogramy/ml 12 hodín po podaní.

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenózne infúzii dávky 20 mg/kg (do maximálnej dávky 1 g) boli u pacientov vo veku od 13 do 17 rokov 170,4 mikrogramov/ml ($C_{\max}$) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie), 7,0 mikrogramov/ml 12 hodín po podaní a 1,1 mikrogramu/ml 24 hodín po podaní.

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenózne infúzii dávky 1 g u troch pacientov vo veku od 13 do 17 rokov boli 155,9 mikrogramov/ml ($C_{\max}$) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie) a 6,2 mikrogramov/ml 12 hodín po podaní.

Distribúcia

Ertapeném sa silne viaže na ľudské plazmatické proteíny. U zdravých mladých dospelých (vo veku od 25 do 45 rokov) sa väzba ertapenému na proteíny znižuje so stúpajúcou plazmatickou koncentráciou, od približne 95 % viazaného pri približnej plazmatickej koncentrácii < 50 mikrogramov/ml do približne 92 % viazaného pri približnej plazmatickej koncentrácii 155 mikrogramov/ml (priemerná koncentrácia dosiahnutá na konci intravenózne infúzie 1 g).

Distribučný objem (V_{dss}) ertapenému u dospelých je približne 8 litrov (0,11 litra/kg) a približne 0,2 litra/kg u pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov a približne 0,16 litra/kg u pediatrických pacientov vo veku od 13 do 17 rokov.

Koncentrácie ertapenému dosiahnuté v tekutine kožných pľuzgierov dospelých pacientov v každom odberovom bode na tretí deň intravenózneho podávania 1 g jedenkrát denne preukázali hodnotu pomeru AUC v tekutine kožných pľuzgierov: AUC v plazme 0,61.

In vitro štúdie naznačujú, že účinok ertapenému na väzbu iných liekov silne sa viažucich na plazmatické proteíny (warfarín, etinylestradiol a noretindrón) bol malý. Zmena vo väzbe bola < 12 % pri maximálnych plazmatických koncentráciách ertapenému po dávke 1 g. *In vivo* probenecid (500 mg každých 6 hodín) znížil viazanú frakciu ertapenému v plazme na konci infúzie u jedincov, ktorým bola podaná jednorazová intravenózna dávka 1 g z približne 91 % na približne 87 %. Predpokladá sa, že účinok tejto zmeny je prechodný. Klinicky významná interakcia spôsobená vytesnením iného lieku ertapenénom, alebo vytesnením ertapenému iným liekom je nepravdepodobná.

In vitro štúdie naznačujú, že ertapeném neinhibuje P-glykoproteínom sprostredkovaný transport digoxínu alebo vinblastínu a že ertapeném nie je substrátom pre P-glykoproteínom sprostredkovaný transport.

Biotransformácia

U zdravých mladých dospelých (vo veku od 23 do 49 rokov) po intravenózne infúzii 1 g rádioaktívne značeného ertapenému bola rádioaktivita plazmy tvorená predovšetkým (94 %) ertapenénom. Hlavným metabolitom ertapenému je derivát s otvoreným kruhom vzniknutý hydrolyzou beta-laktámového kruhu dehydropeptidázou-I.

In vitro štúdie na ľudských pečňových mikrozómoch naznačujú, že ertapeném neinhibuje metabolizmus sprostredkovaný ktoroukoľvek zo šiestich hlavných izoformami CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4.

Eliminácia

U zdravých mladých dospelých (vo veku od 23 do 49 rokov) sa po intravenóznom podaní 1 g rádioaktívne značeného ertapenému približne 80 % podanej dávky vylúčilo v moči a 10 % v stolici. Z 80 % vylúčených v moči sa približne 38 % vylúčilo ako nezmenený ertapeném a približne 37 % ako metabolit s otvoreným kruhom.

U zdravých mladých dospelých (vo veku od 18 do 49 rokov) a u pacientov vo veku od 13 do 17 rokov je priemerný plazmatický polčas podanej intravenózne dávky 1 g približne 4 hodiny. Priemerný plazmatický polčas u detí vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov je približne 2,5 hodiny. Priemerné koncentrácie ertapenému v moči prekročili 984 mikrogramov/ml počas obdobia 0 až 2 hodiny po podaní a prekročili 52 mikrogramov/ml počas obdobia 12 až 24 hodín po podaní.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie ertapenému sú porovnateľné u mužov a žien.

Starší pacienti

Plazmatické koncentrácie po intravenózne dávke 1 g a 2 g ertapenému sú o niečo vyššie (približne o 39 % a 22 %, v uvedenom poradí) u zdravých starších dospelých (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladými dospelými (< 65 rokov). Ak nie je prítomná závažná porucha funkcie obličiek, u starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Plazmatické koncentrácie ertapenému po intravenózne dávke 1 g jedenkrát denne sú u pediatrických pacientov vo veku od 13 do 17 rokov porovnateľné s dospelými.

Hodnoty farmakokinetických parametrov boli po podaní dávky 20 mg/kg (do maximálnej dávky 1 g) pacientom vo veku od 13 do 17 rokov vo všeobecnosti porovnateľné s hodnotami u zdravých mladých dospelých. Na odhad farmakokinetických údajov pre prípad, že by všetci pacienti v tejto vekovej skupine dostali dávku 1 g boli farmakokinetické údaje na základe predpokladu lineárnej závislosti prepočítané na dávku 1 g. Porovnanie výsledkov ukazuje, že po podaní dávky 1 g ertapenému jedenkrát denne pacientom vo veku od 13 do 17 rokov je farmakokinetický profil porovnateľný s dospelými pacientmi. Pomer (13 - 17-roční/dospelí) plôch pod krivkou (AUC), koncentrácií na konci

podania infúzie a koncentrácií v strede dávkovacieho intervalu bol 0,99; 1,20 a 0,84, v uvedenom poradí.

Plazmatické koncentrácie v strede dávkovacieho intervalu po jednorazovej intravenóznej dávke 15 mg/kg ertapenému pacientom vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov sú porovnateľné s plazmatickými koncentraciami v strede dávkovacieho intervalu po intravenóznom podaní dávky 1 g jedenkrát denne dospelým pacientom (pozri „Absorpcia“). Plazmatický klírens (ml/min/kg) ertapenému u pacientov vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov je približne dvojnásobne vyšší v porovnaní s dospelými. Pri dávke 15 mg/kg boli hodnota AUC a plazmatické koncentrácie v strede dávkovacieho intervalu u pacientov vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov porovnateľné s hodnotami po intravenóznom podaní dávky 1 g ertapenému mladým zdravým dospelým.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika ertapenému u pacientov s poruchou funkcie pečene nebola stanovená. Vzhľadom na obmedzený rozsah metabolizmu ertapenému v pečeni sa nepredpokladá, že by jeho farmakokinetika bola ovplyvnená poruchou funkcie pečene. Z tohto dôvodu sa neodporúča žiadna úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej intravenóznej dávky 1 g ertapenému dospelým sú AUC celkového ertapenému (viazaného a neviazaného) a neviazaného ertapenému podobné u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (Cl_{cr} 60 až 90 ml/min/1,73 m²) ako u zdravých osôb (vo veku od 25 do 82 rokov). AUC celkového ertapenému je približne 1,5 násobne vyššia a AUC neviazaného ertapenému je približne 1,8-násobne vyššia u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (Cl_{cr} 31 až 59 ml/min/1,73 m²), v porovnaní so zdravými osobami. AUC celkového ertapenému je približne 2,6 násobne vyššia a AUC neviazaného ertapenému je približne 3,4 násobne vyššia u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (Cl_{cr} 5 až 30 ml/min/1,73 m²), v porovnaní so zdravými osobami. AUC celkového ertapenému je približne 2,9 násobne vyššia a AUC neviazaného ertapenému je približne 6,0 násobne vyššia u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu medzi jednotlivými hemodialýzami, v porovnaní so zdravými osobami. Po podaní jednorazovej intravenóznej dávky 1 g tesne pred začiatkom hemodialýzy sa do dialyzátu vylúči približne 30 % dávky. Údaje o použití u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii.

U pacientov s pokročilou poruchou funkcie obličiek a u pacientov, ktorí vyžadujú hemodialýzu nie je k dispozícii dostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti ertapenému, aby bolo možné odporučiť dávku. Ertapeném sa preto nemá používať u týchto pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pri potkanoch, ktoré dostali vysoké dávky ertapenému sa však vyskytlo zníženie počtu neutrofilov, ktoré sa nepovažovalo za významný bezpečnostný problém.

Dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál ertapenému sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogénuhličitan sodný (E500)
hydroxid sodný (E524)

6.2 Inkompatibility

Na rekonštitúciu alebo podanie ertapenému nepoužívajte roztoky alebo infúzne tekutiny obsahujúce glukózu.

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: Rekonstituované roztoky sa majú okamžite ďalej nariediť.

Po zriedení (pri teplote 25°C): Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii a okamžitom ďalšom nariedení roztoku (približne 20 mg/ml ertapenému) bola preukázaná po dobu 6 hodín pri teplote 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/nariedenia nevytvoruje riziko mikrobiálnej kontaminácie.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ.

Po zriedení (pri teplote 2 – 8°C): Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii a okamžitom ďalšom nariedení roztoku (približne 20 mg/ml ertapenému) bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C (v chladničke). Roztoky sa majú podať do 4 hodín po vybratí z chladničky. Roztoky ertapenému neuchovávajú v mrazničke.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. Ak liek nie je použitý okamžite, zodpovednosť za čas a podmienky skladovania pred použitím má používateľ a čas skladovania by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C pokiaľ rekonštitúcia/zriedenie (a pod.) neprebíhajú za riadených a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka z bezfarebného priehľadného skla typu I s chlórbutylovou zátkou a hliníkovým odklápacím tesnením.

Dodáva sa v baleniach po 10 injekčných liekovkách

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie:

Iba na jednorazové použitie.

Príprava na intravenózne podanie:

Rekonstituované roztoky sa majú zriediť v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) okamžite po príprave.

Príprava na intravenózne podanie:

Ertapenem ASH sa musí pred použitím rekonstituovať a potom zriediť.

Dospelí a dospelievajúci (vo veku od 13 do 17 rokov)

Rekonštitúcia

Rekonštituuje obsah injekčnej liekovky Ertapenemu ASH 1 g s 10 ml vody na injekcie alebo s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), čím získate rekonštituovaný roztok s koncentráciou približne 100 mg/ml. Pri rozpúšťaní dobre pretrepte. (Pozri časť 6.4)

Riedenie

Pre 50 ml vak s rozpúšťadlom: Pre dávku 1 g preneste rekonštituovaný obsah injekčnej liekovky do 50 ml vaku s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %); alebo

Pre 50 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom: Pre dávku 1 g odoberte a zlikvidujte 10 ml z 50 ml injekčnej liekovky s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Preneste rekonštituovaný obsah injekčnej liekovky Ertapenem ASH 1 g do 50 ml injekčnej liekovky s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Infúzia

Podajte v infúzii trvajúcej 30 minút.

Deti (vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov)

Rekonštitúcia

Rekonštituuje obsah injekčnej liekovky Ertapenem ASH 1 g s 10 ml vody na injekcie alebo roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), čím získate rekonštituovaný roztok s koncentráciou približne 100 mg/ml. Pri rozpúšťaní dobre pretrepte. (Pozri časť 6.4)

Riedenie

Pre vak s rozpúšťadlom: Objem zodpovedajúci dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (neprekročiť dávku 1 g/deň) preneste do vaku s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby výsledná koncentrácia bola 20 mg/ml alebo nižšia; alebo

Pre injekčnú liekovku s rozpúšťadlom: Objem zodpovedajúci dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (neprekročiť dávku 1 g/deň) preneste do injekčnej liekovky s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby výsledná koncentrácia bola 20 mg/ml alebo nižšia.

Infúzia

Podávajte v infúzii trvajúcej 30 minút.

Kompatibilita Ertapenemu ASH bola preukázaná s intravenóznymi roztokmi obsahujúcimi sodnú soľ heparínu a chlorid draselný.

Vždy, keď to obal umožňuje, sa majú rekonštituované/zriedené roztoky pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia. Roztoky Ertapenemu ASH sú bezfarebné až bledožlté. Zmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú účinnosť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ASH s.r.o.
Krmanova 1
040 01 Košice
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0404/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025