

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ertapenem Fresenius Kabi 1 g
prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,0 g ertapenému (ako ertapeném sodný).
Pomocná látka so známym účinkom: Každá injekčná liekovka obsahuje približne 6,0 mEq sodíka (približne 137 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.
Biely až žltkastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba

Ertapenem Fresenius Kabi je indikovaný pediatrickým pacientom (od 3 mesiacov až 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 infekciách diabetickej nohy (pozri časť 4.4).

Prevenia

Ertapenem Fresenius Kabi je indikovaný u dospelých na profylaxiu infekcie operačného miesta po elektívnom kolorektálnom chirurgickom zákroku (pozri časť 4.4).

Je potrebné brať do úvahy oficiálne odporúčania na vhodné používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba

Dospelí a dospievajúci (vo veku od 13 do 17 rokov): dávka Ertapenemu Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi je 15 mg/kg podaná dvakrát denne (neprekročiť dávku 1 g/deň) intravenózne (pozri časť 6.6).

Prevencia

Dospelí: na prevenciu infekcií operačného miesta po elektívnom kolorektálnom chirurgickom zákroku je odporúčané dávkovanie 1 g ako jednotlivá intravenózna dávka, ktorej podanie sa ukončí 1 hodinu pred chirurgickou incíziou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ertapenemu Fresenius Kabi u detí mladších ako 3 mesiace neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Ertapenem Fresenius Kabi sa môže použiť na liečbu infekcií u dospelých pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov, ktorých klírens kreatinínu je > 30 ml/min/1,73 m², nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie je dostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti ertapenému na to, aby bolo možné odporučiť dávku. Ertapeném sa preto nemá použiť u týchto pacientov (pozri časť 5.2.). Žiadne údaje o použití u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii.

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.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Neodporúča sa žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkciou pečene (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Má sa podať odporúčaná dávka Ertapenemu Fresenius Kabi, okrem prípadov závažnej poruchy funkcie obličiek (pozri Pacienti s poruchou funkcie obličiek).

Spôsob podávania

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

Zvyčajná dĺžka liečby Ertapenemom Fresenius Kabi 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 antibakteriálne liečivo.

Pripravené roztoky Ertapenemu Fresenius Kabi 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 ktoré sú uvedené v časti 6.1.
- Precitlivenosť na ktorúkoľvek iné karbapenémové antibakteriálne liečivo.
- Silná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, ťažká kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho liečiva (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

U pacientov užívajúcich betalaktámy boli hlásené závažné a niekedy fatálne hypersenzitívne (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 urgentnú liečbu.**

Superinfekcia

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

Kolitída v súvislosti s antibiotickou liečbou

Pri ertapenému bola hlásená kolitída spojená s antibiotikami a pseudomembranózna kolitída a ich závažnosť sa môže pohybovať od miernej po život ohrozujúcu. Preto je dôležité myslieť na túto diagnózu u pacientov, ktorí majú hnačku po podaní antibakteriálnych látok. Je potrebné zvážiť ukončenie terapie Ertapenemom Fresenius Kabi a podanie špecifickej liečby proti *Clostridium difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Záchvaty

Počas klinických skúšaní 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 boli urobené v prostredí po uvedení lieku na trh.

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.

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 dospelých s pneumóniou získanou v komunite malo 25 % hodnotiteľných pacientov liečených ertapenémom závažné ochorenie (definované ako index závažnosti pneumónie > III). V klinickej štúdii liečby dospelých s akútnymi gynekologickými infekciami 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 dospelých s intraabdominálnymi infekciami malo 30 % generalizovanú peritonitídu a 39 % malo infekcie v iných miestach ako v apendixe vrátane žalúdka, duodena, tenkého čreva, hrubého čreva a žľníka; počet hodnotiteľných pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie so skóre APACHE II ≥ 15 , bol nedostatočný a účinnosť u týchto pacientov nebola stanovená.

Účinnosť Ertapenemu Fresenius Kabi v liečbe pneumónie získanej v komunite 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.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje 137 mg sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 6,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie zapríčinené inhibíciou klírensu sprostredkovaného P-glykoproteínom alebo klírensu sprostredkovaného CYP sú nepravdepodobné (pozri časť 5.2).

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej s karbapenémovými liečivami 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 alternatívne antibakteriálnu alebo antikonvulzívnu liečbu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien sa nevykonali. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálno-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 materského mlieka. Matky, ktoré dostávajú ertapeném nemajú svoje deti dojiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dieťaťa.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidla a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch ertapenému na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ertapeném môže ovplyvniť schopnosť pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že v súvislosti s užívaním Ertapenemu Fresenius Kabi boli hlásené závraty a ospalosť (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 Fresenius Kabi, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami počas liečby a v období 14 dní po ukončení liečby: hnačka (4,8 %), komplikácie žily v mieste podania infúzie (4,5 %) a nauzea (2,8 %).

U pacientov, ktorí dostávali len Ertapenem Fresenius Kabi, boli najčastejšie hlásené laboratórne výsledky mimo normy a ich incidencia počas liečby a 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 Ertapenem Fresenius Kabi, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami počas liečby a v období 14 dní po ukončení liečby: hnačka (5,2 %) a bolesť v mieste podania infúzie (6,1 %).

U pacientov, ktorí dostávali len Ertapenem Fresenius Kabi, boli najčastejšie hlásené laboratórne výsledky mimo normy a ich incidencia počas liečby a 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 Ertapenem Fresenius Kabi, boli počas liečby a v období 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, pseudomembranózna enterokolitída, vaginitída <i>Zriedkavé:</i> pneumónia, dermatomykóza, pooperačná infekcia rany, infekcia močového traktu	
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)

	<i>Neznáme:</i> zmenený duševný stav (zahŕňajúci agresivitu, delírium, dezorientáciu, zmeny mentálneho stavu)	
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolesť hlavy <i>Menej časté:</i> závraty, somnolencia, zmena vnímania chuti, záchvat (pozri časť 4.4) <i>Zriedkavé:</i> tremor, synkopa <i>Neznáme:</i> halucinácie, znížená úroveň vedomia, dyskinéza, myoklonus, porucha 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> návaly tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Menej časté:</i> dyspnoe, faryngeálny diskomfort <i>Zriedkavé:</i> nazálna kongescia, kašeľ, epistaxa, šelesty/chrapoty, sipot	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i> hnačka, nauzea, vracanie <i>Menej časté:</i> zápcha, regurgitácia, sucho v ústach, dyspepsia, bolesť brucha <i>Zriedkavé:</i> dysfágia, fekálna inkontinencia, pelvická peritonitída <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,	<i>Časté:</i> plienková dermatitída <i>Menej časté:</i> erytém, vyrážka, petéchie

	hypersenzitívna vaskulitída <i>Neznáme:</i> akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), liekový exantém s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS syndróm)	
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> abortus	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<i>Zriedkavé:</i> genitálne krvácanie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Menej časté:</i> extravazácia, slabosť/únava, horúčka, edém/opuch, bolesť hrudníka <i>Zriedkavé:</i> indurácia v mieste podania injekcie, nevoľnosť	<i>Časté:</i> bolesť v mieste podania infúzie <i>Menej časté:</i> pálenie v mieste podania infúzie, svrbenie 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, alkalické fosfatázy <i>Menej časté:</i> zvýšenie celkového bilirubínu, priameho bilirubínu, nepriameho bilirubínu, kreatinínu, urey, 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,	<i>Časté:</i> pokles počtu neutrofilov <i>Menej časté:</i> zvýšenie počtu trombocytov, aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, protrombínového času, pokles hemoglobínu

	protrombínového času, segmentovaných neutrofilov a bielych krviniek <i>Zriedkavé:</i> pokles lymfocytov; zvýšenie nesegmentovaných neutrofilov, lymfocytov, metamyelocytov, monocytov, myelocytov; atypických lymfocytov	
Analýza moču	<i>Menej časté:</i> zvýšenie baktérií v moči, bielych krviniek v moči, epitelových buniek a erytrocytov v moči; prítomnosť kvasiniek v moči <i>Zriedkavé:</i> zvýšenie urobilinogénu	
Rôzne	<i>Menej časté:</i> pozitívny toxín <i>Clostridium 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 podanie ertapenému v dávke 3 g denne počas 8 dní zdravým dospelým dobrovoľníkom neviedlo k signifikantnej toxicite. Neúmyselné podanie do 3 g denne nemalo v klinických štúdiách u dospelých za následok klinicky významne nežiaduce reakcie. V pediatrických klinických štúdiách jednorazová intravenózna (i.v.) dávka 40 mg/kg až do maximálnej dávky 2 g nespôsobila toxicitu.

V prípade predávkovania je však potrebné liečbu Ertapenemom Fresenius Kabi 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***Všeobecné 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

(PVP). U *Escherichia coli* má najvyššiu afinitu k PVP 2 a 3.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

V predklinických štúdiách FK/FD sa podobne, ako pri iných betalaktámových antimikrobiálnych liečivách 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 kmeňov považovaných za citlivé na ertapeném vzácna. U rezistentných izolátov sa rezistencia na iné antibakteriálne liečivá zo skupiny karbapenémov pozorovala u niektorých, ale nie u všetkých izolátov. Ertapeném je efektívne stabilný voči hydrolýze väčšinou tried betalaktamáz vrátane penicilináz, cefalosporináz a betalaktamáz s rozšíreným spektrom, ale nie metalobetalaktamáz.

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

Rezistencia u *Enterobacteriaceae* je menej častá a proti *Enterobacteriaceae* s rozšíreným spektrom betalaktamáz (ESBL) je ertapeném spravidla účinný. 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 so signifikantnou karbapeném-hydrolyzujúcou aktivitou (napr. IMP a VIM metalobetalaktamázy alebo typy KPC), i keď sú tieto zriedkavé.

Mechanizmus účinku ertapenému sa líši od iných tried antibiotík, ako sú chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Medzi ertapenémom 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 antibakteriálnych liečiv, mechanizmus rezistencie je, alebo zahŕňa nepriepustnosť pre niektoré zlúčeniny alebo prítomnosť efluxnej pumpy.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty MIC podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST, verzia 10.0 platná od 1.1.2020) sú nasledovné:

Mikroorganizmus	Citlivý (C) (mg/l) C ≤	Rezistentný (R) (mg/l) R >
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5
Druhy <i>Staphylococcus</i>	poznámka ¹	poznámka ¹
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka ²	poznámka ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Streptococci</i> skupiny Viridans	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	0,5	0,5
Gram-pozitívne anaeróby	0,5	0,5

Gram-negatívne anaeróby	0,5	0,5
Hraničné hodnoty nezávislé od druhu	0,5	0,5

Poznámka¹: Citlivosť stafylokokov na karbapenémy je odvodená od citlivosti na cefoxitín.

Poznámka²: Citlivosť streptokokov skupiny A, B, C a G na karbapenémy je odvodená od citlivosti na benzylpenicilín.

³: Necitlivé izoláty sú vzácne alebo neboli pozorované. Identifikácia a vyšetrenie antimikrobiálnej citlivosti akéhokoľvek takéhoto izolátu sa musí overiť a izolát sa zašle do referenčného laboratória.

Predpisujúci sú informovaní, že sa majú oboznámiť lokálnymi hraničnými hodnotami MIC, ak sú k dispozícii.

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pre vybrané kmene líšiť podľa geografickej polohy a času, preto je žiaduce získať lokálne informácie o rezistencii, hlavne pri liečbe ťažkých 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 kmene:
Gram-pozitívne aeróby: Meticilín-citlivé stafylokoky (vrátane <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-negatívne aeróby: <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: <i>Clostridium</i> species (okrem <i>C. difficile</i>)* <i>Eubacterium</i> species* <i>Fusobacterium</i> species* <i>Peptostreptococcus</i> species* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> species*
Kmene, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia:
Gram-pozitívne aeróby: Meticilín-rezistentné stafylokoky + #
Anaeróby: <i>Bacteroides fragilis</i> a species 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: <i>Aeromonas</i> species <i>Acinetobacter</i> species <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróbne: <i>Lactobacillus</i> species
Iné: <i>Chlamydia</i> species <i>Mycoplasma</i> species <i>Rickettsia</i> species <i>Legionella</i> species

* Aktivita bola dostatočne preukázaná v klinických štúdiách.

† Účinnosť Ertapenemu Fresenius Kabi v liečbe pneumónie získanej v komunite vyvolanej *Streptococcus pneumoniae* rezistentným na penicilín nebola stanovená.

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

Meticilín-rezistentné stafylokoky (vrátane MRSA) sú vždy rezistentné na beta-laktámy.

Informácie z klinických štúdií

Účinnosť v pediatrických štúdiách

V randomizovanej porovnávacej multicentrickej štúdii s pacientmi od 3 mesiacov do 17 rokov sa primárne hodnotila pediatrická bezpečnosť a následne účinnosť.

Zastúpenie pacientov s hodnotením priaznivej klinickej odpovede počas poliečebnej návštevy v klinickej populácii MITT je uvedené nižšie:

Typ ochorenia†	Veková skupina	Ertapeném		Ceftriaxón	
		n/m	%	n/m	%
Pneumónia získaná v komunite (PZK)	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 PZK a 2 IAI), 2 pacientov v skupine s ceftriaxónom (2 PZK) a 1 pacienta s IAI v skupine s tikarcilínom/klavulanátom so sekundárnou bakteriémiou pri vstupe do tejto štúdie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické koncentrácie

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenózne infúzii dávky 1 g boli u zdravých mladých dospelých (25 a 45 ročných) 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 (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 mikrogramov/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 mikrogramov/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 (25 až 45 ročných) 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 denne preukázali pomer 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 (23 až 49-ročných) po intravenózne infúzii 1 g rádioaktívne značeného ertapenému bola rádioaktivita plazmy tvorená predovšetkým (94 %) ertapenénom. Hlavným metabolitom ertapenému je derivát s otvoreným kruhom vzniknutý hydrolýzou beta-laktámového kruhu dehydropeptidázou-I.

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

Eliminácia

U zdravých mladých dospelých (23 až 49-ročných) 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 (18 až 49-ročných) 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 populácie

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 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 dávky.

Pediatrická populácia

Plazmatické koncentrácie ertapenému po intravenózne dávke 1 g raz denne sú u dospievajúcich 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 raz 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 intravenózne dávke 15 mg/kg ertapenému pacientom vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov sú porovnateľné s plazmatickými koncentráciami v strede dávkovacieho intervalu po intravenóznom podaní dávky 1 g raz denne dospelým pacientom (pozri Plazmatické koncentrácie). Plazmatický klírens (ml/min/kg) ertapenému u pacientov vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov je približne dvakrát 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.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej intravenózne 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 jedincov (vo veku 25 a 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 jedincami. 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 jedincami. 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 jedincami. Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 1 g tesne pred začiatkom hemodialýzy sa do dialyzátu vylúči približne 30 % dávky. Údaje o použití u detských a dospievajúcich 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 sa mohlo odporučiť dávkovanie. Ertapeném sa preto nemá u týchto pacientov používať.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií, štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, toxicity na reprodukciu a vývin neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U potkanov, ktorí 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 nerobili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogenuhlíčan sodný (E 500)

Hydroxid sodný (E524) na úpravu pH na 7,5

6.2 Inkompatibility

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

Nevykonali 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 použiť okamžite.

Po zriedení: Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pripraveného rozriedeného roztoku (približne 20 mg/ml ertapenému) po dobu 6 hodín pri teplote 25 °C alebo po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C (v chladničke). Roztok sa má podať do 4 hodín po vybratí z chladničky. Roztoky Ertapenemu Fresenius Kabi 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.) neprebiehajú za riadených a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml bezfarebná číra sklenená injekčná liekovka typu I s chlórbutylovou zátkou a hliníkovým flipp-off uzáverom.

Dodáva sa v baleniach po 10 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie:

Len na jednorazové použitie.

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

Príprava na intravenózne podanie:

Ertapenem Fresenius Kabi sa musí pred použitím rekonštituovať a potom zriediť.

Dospelí a dospievajúci (vo veku od 13 do 17 rokov):

Rekonštitúcia

Rekonštituujte obsah injekčnej liekovky Ertapenemu Fresenius Kabi 1 g s 10 ml vody na injekciu alebo s 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml), 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 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml); alebo

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

Infúzia

Podajte v infúzii trvajúcej 30 minút.

Deti (vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov)

Rekonštitúcia

Rekonštituujte obsah injekčnej liekovky Ertapenem Fresenius Kabi 1 g s 10 ml vody na injekciu alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml), 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 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml), 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 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml), aby výsledná koncentrácia bola 20 mg/ml alebo nižšia.

Infúzia

Podávajúte v infúzii trvajúcej 30 minút.

Kompatibilita Ertapenem Fresenius Kabi s intravenóznymi roztokmi obsahujúcimi heparín sodný a chlorid draselný bola preukázaná.

Vždy, keď to obal umožňuje, sa majú rekonštituované roztoky pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nemajú zmenenú farbu. Farba roztokov Ertapenem Fresenius Kabi kolíše od bezfarebnej po bleďožltú. Zmeny farby v tomto rozmedzí neovplyvňujú účinnosť.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o., Na strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0178/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júna 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022