

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ERTAPENEM AptaPharma 1 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1,0 g ertapenema (v obliki natrijevega ertapenemata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje približno 6,0 mEq natrija (približno 137 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
bel do rumenkast prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje

Zdravilo Ertapenem AptaPharma je indicirano pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 mesecev do 17 let) in odraslih za zdravljenje naslednjih okužb, kadar jih povzročajo bakterije, ki so občutljive ali ki so zelo verjetno občutljive za ertapenem, in kadar je potrebno parenteralno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- okužb v trebušni votlini,
- zunajbolnišnične pljučnice,
- akutnih okužb v ginekologiji,
- okužb kože in mehkih tkiv pri diabetičnem stopalu (glejte poglavje 4.4)

Preventiva

Zdravilo Ertapenem AptaPharma je indicirano za preventivo pred okužbo na mestu kirurškega posega po elektivnem kirurškem posegu v kolorektalnem področju pri odraslih (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati moramo uradne smernice za uporabo protibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje

Odrasli in mladostniki (stari od 13 do 17 let): Odmerek zdravila Ertapenem AptaPharma je 1 gram (g), ki ga bolnik dobi enkrat dnevno intravensko (glejte poglavje 6.6).

Dojenčki in otroci (stari od 3 mesecev do 12 let): Odmerek zdravila Ertapenem AptaPharma je 15 mg/kg dvakrat na dan (ne sme preseči 1 g/dan) intravensko (glejte poglavje 6.6).

Preventiva

Odrasli: priporočeni odmerek za preventivo pred okužbami na mestu kirurškega posega po elektivnem kirurškem posegu v kolorektalnem področju je 1 g v obliki enojnega intravenskega odmerka, ki mora biti zaključen znotraj 1 ure pred kirurško incizijo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ertapenem AptaPharma pri otrocih, starih manj kot 3 mesece, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Okvara ledvic

Zdravilo Ertapenem AptaPharma lahko uporabljamo za zdravljenje okužb pri odraslih bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ odmerjanja ni treba prilagoditi. Podatkov o varnosti in učinkovitosti ertapenema pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni dovolj, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje. Zato se ertapenema pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.2). Podatkov za otroke in mladostnike z okvarjenim delovanjem ledvic ni.

Hemodializa

Podatkov o varnosti in učinkovitosti ertapenema pri bolnikih na hemodializi ni dovolj, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje. Zato se ertapenema pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditve odmerka posebej ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Uporabiti je potrebno priporočeni odmerek zdravila Ertapenem AptaPharma, razen v primerih hude okvare ledvic (glejte *Okvara ledvic*).

Način uporabe

Intravenska uporaba: Zdravilo Ertapenem AptaPharma je treba infundirati v obdobju 30 minut.

Zdravljenje z zdravilom Ertapenem AptaPharma običajno traja 3 do 14 dni, vendar je lahko različno glede na tip in resnost okužbe ter njenega povzročitelja (povzročiteljev). Kadar je klinično indicirano, lahko v primeru kliničnega izboljšanja zdravilo zamenjamo z ustreznim peroralnim antibiotikom.

Barva raztopine zdravila Ertapenem AptaPharma je od brezbarvne do blede rumene.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na kateri koli drug karbapenemski antibiotik.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na kateri koli drug betalaktamski antibiotik (npr. na peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

JAZMP-IA/008-7.1.2022

Pri bolnikih, ki so se zdravili z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o hudih in občasno smrtnih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcijah. Te reakcije so verjetnejše pri posameznikih z anamnezo preobčutljivosti na več alergenov. Pred začetkom zdravljenja z ertapenemom je potrebno skrbno preveriti podatke o preteklih preobčutljivostnih reakcijah na peniciline, cefalosporine, druge betalaktamske antibiotike in druge alergene (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi alergijska reakcija na ertapenem (glejte poglavje 4.8), takoj prekinite zdravljenje. **Hude anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.**

Superinfekcije

Ob dolgotrajnem zdravljenju z ertapenemom lahko pride do razrasta neobčutljivih organizmov. Večkrat je treba oceniti bolnikovo stanje. Če med zdravljenjem pride do superinfekcije, je treba primerno ukrepati.

Z antibiotikom povezan kolitis

Pri ertapenemu so poročali o z antibiotikom povezanim kolitisu in psevdomembranskem kolitisu, ki je lahko blag do življenjsko nevaren. Zato je pomembno, da na tako diagnozo pomislimo pri bolnikih, pri katerih se ob jemanju antibiotikov pojavi driska. Treba je razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ertapenem AptaPharma in specifičnem zdravljenju za *Clostridium difficile*. Ne smemo uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Epileptični napadi

Med kliničnim preskušanjem pri odraslih bolnikih, ki so se zdravili z ertapenemom (1 g enkrat na dan), so tekom zdravljenja ali v 14-dnevnem obdobju spremljanja po njem, poročali o epileptičnih napadih. Epileptični napadi so se najpogosteje pojavili pri starejših bolnikih, pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi centralnega živčnega sistema (CŽS) (npr. lezije v možganih ali epileptični napadi v anamnezi) in/ali oslABLJENO ledvično funkcijo. Do podobnih opažanj so prišli tudi v obdobju trženja zdravila.

Sočasna uporaba z valprojsko kislino

Sočasne uporabe ertapenema in valprojske kisline/natrijevega valproata ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Izpostavljenost suboptimalnim koncentracijam

Glede na podatke, ki so na voljo, ni moč izključiti, da so v redkih primerih kirurške intervencije, ki presega 4 ure, bolniki lahko izpostavljeni suboptimalnim koncentracijam ertapenema in je zato tveganje za neuspešnost zdravljenja večja. V takšnih neobičajnih primerih je zato potrebna previdnost.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje približno 137 mg natrija na 1,0 g odmerka, kar je enako 7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Pozornost pri uporabi pri posebnih skupinah ljudi

Izkušanj pri uporabi ertapenema za zdravljenje hudih okužb je malo. V kliničnih študijah zdravljenja zunajbolnišnične pljučnice pri odraslih je imelo 25 % bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti in ki so se zdravili z ertapenemom, hudo bolezen (opredeljeno z indeksom ocene resnosti pljučnice > III). V klinični študiji zdravljenja akutnih ginekoloških okužb pri odraslih je imelo 26 % bolnic, ki jih je bilo mogoče oceniti in ki so se zdravile z ertapenemom, hudo bolezen (opredeljeno s telesno temperaturo $\geq 39^{\circ}\text{C}$ in/ali z bakteriemijo); deset bolnic je imelo bakteriemijo. Med odraslimi bolniki, ki jih je bilo mogoče oceniti in ki so se zdravili z ertapenemom, jih je v klinični študiji zdravljenja okužb v trebušni votlini 30 % imelo generalizirani peritonitis in 39 % okužbe drugih organov razen slepiča, vključno z želodcem, dvanajstnikom, tankim črevesom, kolonom in žolčnikom. Število vključenih bolnikov s seštevkom APACHE II ≥ 15 , ki jih je bilo mogoče oceniti, je bilo omejeno, in učinkovitost pri teh bolnikih ni bila dokazana.

Učinkovitost zdravila Ertapenem AptaPharma pri zdravljenju zunajbolnišnične pljučnice, ki jo povzroča na penicilin odporna bakterija *Streptococcus pneumoniae*, ni bila dokazana.

Učinkovitost ertapenema pri zdravljenju okužb diabetične noge ob sočasnem osteomielitisu ni bila dokazana.

Pri otrocih, mlajših od dveh let, je z ertapenemom relativno malo izkušenj. V tej starostni skupini je potrebna posebna skrb, da ugotovimo občutljivost povzročitelja/povzročiteljev okužbe na ertapenem. Za otroke, mlajše od 3 mesecev, podatkov ni na voljo.

Encefalopatija

Pri uporabi ertapenema so poročali o encefalopatiji (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum na encefalopatijo, ki jo povzroča ertapenem (npr. mioklonus, epileptični napadi, spremenjeno duševno stanje, znižana raven zavesti), je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z ertapenemom. Pri bolnikih z ledvično okvaro obstaja večje tveganje za encefalopatijo, ki jo povzroča ertapenem, in čas do okrevanja je lahko daljši.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije zaradi zaviranja izločanja zdravil preko glikoproteina P in CYP niso verjetne (glejte poglavje 5.2).

Pri sočasni uporabi valprojske kisline in karbapenemskih antibiotikov so poročali o znižanju koncentracij valprojske kisline, pri čemer lahko le te padejo pod terapevtsko območje. Znižane koncentracije valprojske kisline lahko vodijo do nezadostnega nadzora nad napadi krčev, zato sočasne uporabe ertapenema in valprojske kisline/natrijevega valproata ne priporočamo. Razmisliti je treba o alternativnem protibakterijskem ali protikonvulzijskem zdravljenju.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah niso izvedli. Študije na živalih ne kažejo posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ali poporodni razvoj. Vendar pa se ertapenema med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Ertapenem se izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov pri dojenčku, matere med zdravljenjem z ertapenemom ne smejo dojiti.

Plodnost

Ustreznih in dobro kontroliranih študij o učinku ertapenema na plodnost žensk in moških niso izvedli. Predklinične študije ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Zdravilo Ertapenem AptaPharma lahko vpliva na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti o tem, da so ob uporabi zdravila Ertapenem AptaPharma poročali o omotici in zaspanosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

V kliničnih študijah se je z ertapenemom skupno zdravilo več kot 2.200 bolnikov, med njimi jih je več kot 2.150 dobivalo odmerek 1 g ertapenema. O neželenih učinkih (tj. tistih, ki so bili po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali zagotovo povezani z zdravilom) so poročali pri približno 20 % bolnikov, zdravljenih z ertapenemom. Zdravljenje so zaradi neželenih učinkov prekinili pri 1,3 % bolnikov. Dodatno je v klinični študiji o preventivi pred okužbami po kirurškem posegu v kolorektalnem področju ertapenem v obliki enojnega 1-gramskega odmerka pred kirurškim posegom prejelo 476 bolnikov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z ertapenemom, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki med zdravljenjem in v 14-dnevnem obdobju spremljanja po koncu zdravljenja naslednji: driska (4,8 %), zapleti v zvezi z veno, v katero je bila nameščena infuzija (4,5 %) in navzea (2,8 %).

Pri bolnikih, ki so prejeli samo ertapenem, so med zdravljenjem in v 14-dnevnem obdobju spremljanja po koncu zdravljenja najpogosteje poročali o naslednjih laboratorijskih nepravilnostih: zvišanje vrednosti ALT (4,6 %), AST (4,6 %), alkalne fosfataze (3,8 %) in števila trombocitov (3,0 %).

Pediatrična populacija (starost od 3 mesecev do 17 let):

V kliničnih študijah se je z ertapenemom skupno zdravilo 384 bolnikov. Celokupni varnostni profil je primerljiv s tistim pri odraslih bolnikih. O neželenih učinkih (tj. tistih, ki so bili po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali zagotovo povezani z zdravilom) so poročali pri približno 20,8 % bolnikov zdravljenih z ertapenemom. Zdravljenje so zaradi neželenih učinkov prekinili pri 0,5 % bolnikov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z ertapenemom, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki med zdravljenjem in v 14-dnevnem obdobju spremljanja po koncu zdravljenja naslednji: driska (5,2 %) in bolečina na vbodnem mestu infuzije (6,1 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z zdravilom ertapenem, so med zdravljenjem in v 14-dnevnem obdobju spremljanja po koncu zdravljenja najpogosteje poročali o naslednjih laboratorijskih nepravilnostih: znižanje števila nevtrofilcev (3,0 %) ter zvišanje vrednosti ALT (2,9 %) in AST (2,8 %).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli samo ertapenem, so med zdravljenjem in v 14-dnevnem obdobju spremljanja po koncu zdravljenja poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

	<i>Odrasli, stari 18 let in več</i>	<i>Otroci in mladostniki (stari od 3 mesecev do 17 let)</i>
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>Občasni:</i> kandidoza v ustni votlini, kandidoza, glivična okužba, psevdomembranski enterokolitis, vaginitis <i>Redki:</i> pljučnica, dermatomikoze, postoperativne okužbe ran, okužba sečil	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Redki:</i> nevtropenija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema	<i>Redki:</i> alergija <i>Neznana:</i> anafilaksija vključno z anafilaktoidnimi reakcijami	
Presnovne in prehranske motnje	<i>Občasni:</i> anoreksija <i>Redki:</i> hipoglikemija	
Psihiatrične motnje	<i>Občasni:</i> nespečnost, zmedenost <i>Redki:</i> vznemirjenost, anksioznost, depresija <i>Neznana:</i> spremenjeno duševno stanje (vključno z agresivnostjo, delirijem, dezorientiranostjo, spremembami duševnega stanja)	<i>Neznana:</i> spremenjeno duševno stanje (vključno z agresivnostjo)
Bolezni živčevja	<i>Pogosti:</i> glavobol <i>Občasni:</i> omotica, zaspanost, spremenjen okus, epileptični napad (glejte poglavje 4.4) <i>Redki:</i> tremor, sinkopa <i>Neznana:</i> halucinacije, zmanjšana stopnja zavesti, diskinezija, mioklonus, motnja hoje, encefalopatija (glejte poglavje 4.4)	<i>Občasni:</i> glavobol <i>Neznana:</i> halucinacije
Očesne bolezni	<i>Redki:</i> spremembe beločnice	
Srčne bolezni	<i>Občasni:</i> sinusna bradikardija <i>Redki:</i> aritmija, tahikardija	
Žilne bolezni	<i>Pogosti:</i> zapleti v zvezi z veno, v katero je bila nameščena infuzija, flebitis/tromboflebitis <i>Občasni:</i> hipotenzija <i>Redki:</i> krvavitev, zvišan krvni tlak	<i>Občasni:</i> vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Občasni:</i> dispneja, nelagodje v žrelu <i>Redki:</i> kongestija nosne sluznice, kašelj, krvavitev iz nosu, poki/hropci, piskanje	
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> driska, navzea, bruhanje <i>Občasni:</i> zaprtje, regurgitacija kisline, suha usta, dispepsija, bolečina v trebuhu <i>Redki:</i> disfagija, inkontinenca blata, peritonitis v medenici <i>Neznana:</i> obarvanje zob	<i>Pogosti:</i> driska <i>Občasni:</i> spremenjena barva blata, melena

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Redki:</i> holecistitis, zlatenica, motnje v delovanju jeter	
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> izpuščaj, srbež <i>Občasni:</i> eritem, utrikarija <i>Redki:</i> dermatitis, luščenje, preobčutljivostni vaskulitis <i>Neznana:</i> akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)	<i>Pogosti:</i> plenični dermatitis <i>Občasni:</i> eritem, izpuščaj, petehije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Redki:</i> mišični krč, bolečina v ramenu <i>Neznana:</i> mišična šibkost	
Bolezni sečil	<i>Redki:</i> ledvična insuficienca, akutna ledvična insuficienca	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	<i>Redki:</i> splav	
Motnje reprodukcije in dojk	<i>Redki:</i> krvavitev iz rodil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Občasni:</i> ekstravazacija, astenija/utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem/otekanje, bolečina v prsih <i>Redki:</i> induracija na mestu vboda, splošno slabo počutje	<i>Pogosti:</i> bolečina na mestu infuzije <i>Občasni:</i> pekoč občutek, srbenje in eritem na mestu infuzije, eritem na mestu vboda, občutek toplote na mestu infuzije
Preiskave		
Kemijske	<i>Pogosti:</i> zvišanje vrednosti ALT, AST, alkalne fosfataze <i>Občasni:</i> zvišanje vrednosti celokupnega serumskega bilirubina, direktnega serumskega bilirubina, indirektnega serumskega bilirubina, serumskega kreatinina, serumske sečnine, serumske glukoze <i>Redki:</i> znižanje vrednosti serumskega hidrogenkarbonata, serumskega kreatinina, serumske sečnine in serumskega kalija; zvišanje vrednosti serumskega LDH, serumskega fosforja, serumskega kalija	<i>Pogosti:</i> zvišanje vrednosti ALT in AST

Hematološke	<p><i>Pogosti:</i> povečanje števila trombocitov</p> <p><i>Občasni:</i> zmanjšanje števila belih krvnih celic, trombocitov, segmentiranih nevtrofilcev, hemoglobina in hematokrita; povečanje števila eozinofilcev, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, protrombinskega časa, povečanje števila segmentiranih nevtrofilcev in belih krvnih celic</p> <p><i>Redki:</i> zmanjšanje števila limfocitov, povečanje števila paličastih nevtrofilcev, limfocitov, metamielocitov, monocitov, mielocitov, atipični limfociti</p>	<p><i>Pogosti:</i> zmanjšanje števila nevtrofilcev</p> <p><i>Občasni:</i> povečanje števila trombocitov, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, protrombinskega časa, znižanje hemoglobina</p>
Analize urina	<p><i>Občasni:</i> povečanje števila bakterij v urinu, belih krvnih celic v urinu, epitelnih celic v urinu in rdečih krvnih celic v urinu, prisotnost glivic v urinu</p> <p><i>Redki:</i> zvišanje urobilinogena</p>	
Mešane	<p><i>Občasni:</i> pozitiven toksin <i>Clostridium difficile</i></p>	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,
 Sektor za farmakovigilanco,
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0) 8 2000 500
 Faks: +386 (0) 8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja ertapenema ni na voljo. Preveliko odmerjanje ertapenema je malo verjetno. Pri zdravih odraslih prostovoljcih, ki so 8 dni prejeli 3-gramski dnevni odmerek ertapenema intravensko, ni prišlo do pomembne toksičnosti. V kliničnih študijah pri odraslih, ki so prejeli nenamerne odmerke do 3 g enkrat dnevno, ni prišlo do klinično pomembnih neželenih učinkov. V kliničnih študijah pri otrocih pri enem intravenskem (i.v.) odmerku 40 mg/kg do največ 2 g ni prišlo do toksičnega učinka.

Vendar pa je treba v primeru prevelikega odmerjanja zdravljenje z zdravilom Ertapenem AptaPharma prekiniti in uvesti splošno podporno zdravljenje, dokler se zdravilo ne izloči skozi ledvice.

Ertapenem se v določeni meri lahko odstrani s hemodializo (glejte poglavje 5.2), nimamo pa podatkov o uporabi hemodialize za zdravljenje prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki, oznaka ATC: J01DH03

Mehanizem delovanja

Ertapenem zavira sintezo celične stene bakterij po vezavi na penicilin vezavne beljakovine (PBPs- penicillin-binding proteins). Pri *Escherichii coli* je afiniteta najmočnejša za PBP 2 in 3.

Farmakokinetično/farmakodinamično (FK/FD) razmerje

Podobno kot pri drugih betalaktamskih antibiotikih so v predkliničnih študijah razmerja FK/FD ertapenema ugotovili, da čas, ko plazemska koncentracija ertapenema presega MIK povzročitelja okužbe, najbolje sovpada z učinkovitostjo.

Mehanizem odpornosti

Pri vrstah, ki naj bi bile občutljive na ertapenem, so odpornost v študijah preživetja v Evropi ugotovili le redko. Pri nekaterih odpornih izolatih so ugotovili tudi odpornost za druge antibiotike iz razreda karbapenemov, ne pa pri vseh. Ertapenem je učinkovito odporen za hidrolizo z večino razredov betalaktamaz, vključno s penicilinazami, cefalosporinazami in betalaktamazami z razširjenim spektrom, ne pa z metalobetalaktamazami.

Na meticilin odporni stafilokoki in enterokoki so zaradi neobčutljivosti tarčne PBP odporni na ertapenem; bakterije *P. Aeruginosa* in druge nefermentativne bakterije so običajno odporne, verjetno zaradi omejene penetracije in aktivnega odtoka.

Odpornost na enterobakterije ni običajna in ertapenem navadno deluje proti vrstam z razširjenim betalaktamaznim spektrom (extended-spectrum beta-lactamases - ESBL). Do odpornosti lahko pride v kombinaciji ESBL ali drugih močnih betalaktamaz (npr. tipov AmpC) z zmanjšano prepustnostjo, ki je posledica izgube enega ali več zunanjih membranskih porinov, ali povečanim odtokom. Do odpornosti lahko pride tudi ob pripojitvi betalaktamaz z značilno karbapenemsko-hidrolizno aktivnostjo (npr. IMP in VIM metalobetalaktamaze ali tipi KPC), vendar je to običajno redko.

Mehanizem delovanja ertapenema je drugačen kot pri drugih razredih antibiotikov, kot so kinoloni, aminoglikozidi, makrolidi in tetraciklini. Med ertapenemom in temi učinkovinami ni navzkrižne odpornosti, ki bi bila vezana na prijemališče. Mikroorganizmi pa so lahko odporni na več kot en razred antibiotikov, če mehanizem odpornosti vključuje neprepustnost za določene snovi in/ali iztočno črpalko.

Referenčne vrednosti

Referenčne vrednosti EUCAST MIK so sledeče:

- *Enterobacterales*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ in $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ in $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ in $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *M. catarrhalis*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ in $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Gram negativni anaerobi*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ in $R > 0,5 \text{ mg/l}$

- Gram pozitivni anaerobi: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ in $R > 0,5 \text{ mg/l}$
 - Streptokoki skupine viridans: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ in $R > 0,5 \text{ mg/l}$
 - Referenčne vrednosti ne glede na vrsto: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ in $R > 1 \text{ mg/l}$
- (Občutljivost stafilokokov na ertapenem se sklepa na osnovi občutljivosti na meticilin, občutljivost streptokokov skupin A, B, C in G se sklepa na osnovi občutljivosti na benzilpenicilin.)

Zdravniki morajo upoštevati lokalne referenčne vrednosti MIK, če so na voljo.

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri posameznih bakterijskih vrstah geografsko in časovno spreminja, zato je zaželeno pridobiti lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. V Evropski uniji so poročali o lokaliziranih skupinah okužb z bakterijami, odpornimi za karbapenem. Spodnji podatki so le približno vodilo o verjetnosti, ali bo bakterija občutljiva na ertapenem ali ne.

Pogosto občutljive vrste
Gram pozitivne aerobne bakterije: Na meticilin občutljivi stafilokoki (vključno s <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram negativne aerobne bakterije: <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>
Anaerobne bakterije: vrste <i>Clostridium</i> (razen <i>C. difficile</i>)* vrste <i>Eubacterium</i> * vrste <i>Fusobacterium</i> * vrste <i>Peptostreptococcus</i> * <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * vrste <i>Prevotella</i> *
Vrste pri katerih je lahko pridobljena odpornost problem:
Gram pozitivne aerobne bakterije: Na meticilin odporni stafilokoki ⁺⁺
Anaerobne bakterije: <i>Bacteroides fragilis</i> in vrste iz skupine <i>B. fragilis</i> *
Naravno odporni povzročitelji:
Gram pozitivne aerobne bakterije: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokoki, vključno z <i>Enterococcus faecalis</i> in <i>Enterococcus faecium</i>
Gram negativne aerobne bakterije: vrste <i>Aeromonas</i>

vrste <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobne bakterije: vrste <i>Lactobacillus</i>
Drugo: vrste <i>Chlamydia</i> vrste <i>Mycoplasma</i> vrste <i>Rickettsia</i> vrste <i>Legionella</i>

* Aktivnost je bila zadostno dokazana v kliničnih študijah.

† Učinkovitosti ertapenema pri zdravljenju zunajbolnišnične pljučnice, ki jo povzroča na penicilin odporna bakterija *Streptococcus pneumoniae*, niso dokazali.

+ pogostnost pridobljene odpornosti > 50 % v nekaterih državah članicah.

Na meticilin odporni stafilokoki (vključno z MRSA) so vedno odporni na betalaktame.

Informacije iz kliničnih študij

Učinkovitost v pediatričnih študijah

Ertapenem so ocenjevali primarno z namenom presoje pediatrične varnosti in sekundarno z namenom presoje učinkovitosti v randomiziranih, primerjalnih, multicentričnih študijah pri bolnikih, starih od 3 mesecev do 17 let.

Delež bolnikov z ugodnim kliničnim odzivom ob obisku po zaključku zdravljenja v klinični MITT populaciji je prikazan v spodnji tabeli:

Bolezen [†]	Starost	ertapenem		ceftriakson	
		n/m	%	n/m	%
Zunajbolnišnična pljučnica (Community Acquired Pneumonia - CAP)	3 do 23 mesecev	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 do 12 let	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 do 17 let	3/3	100,0	3/3	100,0
<hr/>					
Bolezen	Starost	ertapenem		tikarcilin/klavulanat	
		n/m	%	n/m	%
Okužbe v trebuhu (Intraabdominal Infections - IAI)	2 do 12 let	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 do 17 let	15/16	93,8	4/6	66,7
Akutne okužbe v medenici (Acute Pelvic Infections - API)	13 do 17 let	25/25	100,0	8/8	100,0

† Vključuje 9 bolnikov v skupini z ertapenemom (7 CAP in 2 IAI), 2 bolnika v skupini s ceftriaksonom (2 CAP) in 1 bolnika z IAI v skupini s tikarcilinom/klavulansko kislino s sekundarno bakteremijo pri vstopu v študijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemske koncentracije

Po eni 30-minutni intravenski infuziji 1-gramskega odmerka so bile povprečne plazemske koncentracije ertapenema pri zdravih mladih odraslih (starih 25 do 45 let) naslednje: 155 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije), 9 mikrogramov/ml 12 ur po odmerku in 1 mikrogram/ml 24 ur po odmerku.

JAZMP-IA/008-7.1.2022

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) se pri odraslih pri ertapenemu v območju odmerkov 0,5 do 2 g povečuje skoraj sorazmerno z odmerkom.

Po večkratnih intravenskih odmerkih od 0,5 do 2 g dnevno pri odraslih ne pride do kopičenja ertapenema.

Povprečne plazemske koncentracije ertapenema po eni 30-minutni intravenski infuziji odmerka 15 mg/kg (do največjega odmerka 1 g) pri bolnikih, starih od 3 do 23 mesecev, so znašale: 103,8 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije), 13,5 mikrogramov/ml 6 ur po odmerku in 2,5 mikrograma/ml 12 ur po odmerku.

Povprečne plazemske koncentracije ertapenema po eni 30-minutni intravenski infuziji odmerka 15 mg/kg (do največjega odmerka 1 g) pri bolnikih, starih od 2 do 12 let, so znašale: 113,2 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije), 12,8 mikrogramov/ml 6 ur po odmerku in 3,0 mikrograme/ml 12 ur po odmerku.

Povprečne plazemske koncentracije ertapenema po eni 30-minutni intravenski infuziji odmerka 20 mg/kg (do največjega odmerka 1 g) pri bolnikih, starih od 13 do 17 let, so znašale: 170,4 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije), 7,0 mikrogramov/ml 12 ur po odmerku in 1,1 mikrograma/ml 24 ur po odmerku.

Povprečne plazemske koncentracije ertapenema po eni 30-minutni intravenski infuziji odmerka 1 g pri treh prostovoljcih, starih od 13 do 17 let, so znašale: 155,9 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije), 12 ur po odmerku pa 6,2 mikrogramov/ml.

Porazdelitev

Ertapenem se močno veže na človeške plazemske beljakovine. Pri zdravih mladih odraslih (starih od 25 do 45 let) se vezava ertapenema zmanjšuje z naraščajočo plazemsko koncentracijo, in sicer od približno 95 % vezave pri plazemski koncentraciji približno < 50 mikrogramov/ml do približno 92 % vezave pri plazemski koncentraciji približno 155 mikrogramov/ml (povprečna koncentracija ob koncu intravenske infuzije 1-gramskega odmerka).

Volumen porazdelitve (V_d) ertapenema pri odraslih je približno 8 litrov (0,11 litra/kg) ter približno 0,2 litra/kg pri otrocih, starih 3 mesece do 12 let, pri otrocih, starih 13 do 17 let, pa približno 0,16 litra/kg.

Koncentracije ertapenema v tekočini kožnih mehurjev pri odraslih so bile tretji dan intravenskega odmerjanja 1 g enkrat dnevno ob vsakokratnem vzorčenju sorazmerne AUC v plazmi, in sicer so znašale 0,61-kratnik plazemske AUC.

V študijah *in vitro* je bil vpliv ertapenema na vezavo zdravil, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine (varfarin, etinilestradiol in noretindron), majhen. Pri maksimalni plazemski koncentraciji ertapenema po 1-gramskem odmerku je bila sprememba vezave manjša od 12 %. *In vivo* je probenecid (500 mg vsakih 6 ur) zmanjšal vezani delež ertapenema v plazmi ob koncu infuzije pri preiskovancih, ki so dobili odmerek 1 g intravensko v enkratnem odmerku, in sicer s približno 91 % na približno 87 %. Pričakuje se, da so vplivi te spremembe prehodni. Klinično pomembna interakcija zaradi tega, ker bi ertapenem izpodrinil drugo zdravilo, ali ker bi drugo zdravilo izpodrinilo ertapenem, ni verjetna.

Študije *in vitro* kažejo, da ertapenem ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega transporta digoksina ali vinblastina in da ertapenem ni substrat za s P-glikoproteinom posredovani transport.

Biotransformacija

Pri zdravih mladih odraslih (starih 23 do 49 let) so po intravenski infuziji radioaktivno označenega 1-

gramskega odmerka ertapenema večino radioaktivnosti odkrili v plazmi (94 %). Glavni presnovek ertapenema je derivat z odprtim obročem, ki nastane s hidrolizo betalaktamskega obroča z dehidropeptidazo I.

In vitro študije človeških jetrnih mikrosomov kažejo, da ertapenem ne zavira presnove z nobeno od šestih glavnih izooblik CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4.

Izločanje

Po intravenskem 1 g odmerku radioaktivno označenega ertapenema zdravim mladim odraslim (starim 23 do 49 let), se ga približno 80 % izloči v urinu in 10 % v blatu. Od 80 %, izločenih v urinu, se izloči približno 38 % nespremenjenega ertapenema, približno 37 % pa presnovka z odprtim obročem.

Pri zdravih mladih odraslih (starih 18 do 49 let) in pri bolnikih, starih 13 do 17 let, je povprečni plazemski razpolovni čas po 1-gramskem odmerku približno 4 ure. Povprečni plazemski razpolovni čas pri otrocih, starih od 3 mesecev do 12 let, je približno 2,5 ure. Povprečne koncentracije ertapenema v urinu znašajo več kot 984 mikrogramov/ml v času 0 do 2 uri po odmerku in več kot 52 mikrogramov/ml v času 12 do 24 ur po odmerku.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Plazemske koncentracije ertapenema so pri moških in ženskah primerljive.

Starejši bolniki

Plazemske koncentracije po 1-gramskem in 2-gramskem intravenskem odmerku ertapenema so pri zdravih starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko višje (približno 39 % pri 1 g in 22 % pri 2 g) kot pri mlajših odraslih (< 65 let). Če bolnik nima hude okvare ledvic, prilagoditev odmerjanja pri starejših ni potrebna.

Pediatrična populacija

Plazemske koncentracije ertapenema po intravenskem odmerku 1 g enkrat dnevno pri otrocih, starih 13 do 17 let, in pri odraslih so primerljive.

Po odmerku 20 mg/kg (do največ 1 g) so bile vrednosti farmakokinetičnih parametrov pri bolnikih, starih 13 do 17 let, večinoma primerljive z vrednostmi pri mladih odraslih. Da bi ocenili farmakokinetične podatke, kakršne bi dobili, če bi vsi bolniki v tej skupini prejeli odmerek 1 g, so farmakokinetične podatke ob predpostavki linearnosti s preračunom prilagodili za odmerek 1 g. Primerjava rezultatov kaže, da odmerek 1 g ertapenema enkrat dnevno pri bolnikih, starih 13 do 17 let, doseže farmakokinetični profil, podoben tistemu pri odraslih. Razmerje (od 13 do 17 let/odrasli) vrednosti AUC je znašalo 0,99, razmerje koncentracije ob koncu infuzije 1,20 ter razmerje koncentracije na sredini odmernega intervala 0,84.

Plazemske koncentracije na sredini odmernega intervala po enem intravenskem odmerku ertapenema 15 mg/kg so pri bolnikih, starih od 3 mesece do 12 let, primerljive s plazemskimi koncentracijami na sredini odmernega intervala po odmerku 1 g enkrat dnevno pri odraslih (glej Plazemske koncentracije). Plazemski očistek (ml/min/kg) ertapenema pri bolnikih, starih od 3 mesece do 12 let, je približno dvakrat večji kot pri odraslih. Pri odmerku 15 mg/kg so bile vrednosti AUC in plazemske koncentracije na sredini dozirnega intervala pri bolnikih, starih od 3 mesece do 12 let, primerljive z vrednostmi pri mladih zdravih odraslih, ki so prejeli ertapenem v intravenskem 1-gramskem odmerku.

Okvara jeter

Farmakokinetike ertapenema pri bolnikih z okvaro jeter niso dokazali. Ker jetra nimajo pomembne vloge v presnovi ertapenema, ne pričakujemo, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko

ertapenema. Zato prilagoditve odmerjanja pri bolnikih z okvaro jeter ne priporočamo.

Okvara ledvic

Po enkratnem 1-gramskem odmerku ertapenema sta vrednosti AUC celokupnega ertapenema (vezanega in nevezanega) ter nevezanega ertapenema pri odraslih bolnikih z blago okvaro ledvic (Cl_{cr} 60 to 90 ml/min/1,73 m²) podobni kot pri zdravih posameznikih (starih 25 do 82 let). Vrednost AUC celokupnega ertapenema je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (Cl_{cr} 31 do 59 ml/min/1,73 m²) v primerjavi z zdravimi posamezniki povečana za 1,5-krat, vrednost AUC nevezanega ertapenema pa za 1,8-krat. Vrednost AUC celokupnega ertapenema je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (Cl_{cr} 5 do 30 ml/min/1,73 m²) v primerjavi z zdravimi posamezniki povečana za 2,6-krat, vrednost AUC nevezanega ertapenema pa za 3,4-krat. Vrednost AUC celokupnega ertapenema je pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, med posameznimi dializami v primerjavi z zdravimi posamezniki povečana za 2,9-krat, vrednost AUC nevezanega ertapenema pa za 6,0-krat. Po enkratnem 1-gramskem intravenskem odmerku tik pred hemodializo se približno 30 % odmerka pojavi v dializatu. Podatkov za pediatrične bolnike z okvaro ledvic ni.

Podatkov o varnosti in učinkovitosti ertapenema pri bolnikih z napredovalo okvaro ledvic in pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, nimamo dovolj, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje. Zato se ertapenema pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah, ki so dobivale visoke odmerke ertapenema, se je zmanjšalo število nevtrofilcev, vendar tega niso označili kot pomemben problem glede varnosti.

Dolgotrajnih študij kancerogenega potenciala ertapenema na živalih niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

natrijev hidroksid (E524) za uravnavo pH na 7,5

6.2 Inkompatibilnosti

Za rekonstitucijo ali uporabo ertapenema ne uporabljajte topil ali infuzijskih raztopin, ki vsebujejo glukozo.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji: Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj.

Po redčenju: Kemijska in fizikalna stabilnost razredčene raztopine (približno 20 mg/ml ertapenema) med uporabo sta dokazani za 6 ur pri temperaturi 25 °C ali 24 ur pri temperaturi od 2 °C in 8 °C (v hladilniku). Raztopino je treba porabiti v 4 urah po tem, ko jo vzamete iz hladilnika. Raztopine zdravila Ertapenem AptaPharma ne zamrzujte.

Iz mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabimo takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; običajno naj bi zdravilo shranjevali največ 24 ur pri temperaturi 2 do 8°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml brezbarvne bistre steklene vial (steklo tipa I) s klorobutilnim zamaškom in aluminijasto/lakirano zaščitno zaporko

Zdravilo je opremljeno v pakiranjih z 1 ali 10 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo:

Samo za enkratno uporabo.

Rekonstituirane raztopine je treba takoj po pripravi redčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Priprava za intravensko uporabo:

Zdravilo Ertapenem AptaPharma je treba pred infundiranjem rekonstituirati in nato redčiti.

Odrasli in mladostniki (stari od 13 do 17 let)

Rekonstitucija

Vsebino 1 g vial zdravila Ertapenem AptaPharma raztopite v 10 ml vode za injekcije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dobite rekonstituirano raztopino s koncentracijo približno 100 mg/ml. Dobro pretresite, da se vse raztopi. (Glejte poglavje 6.4.)

Redčenje

Za redčenje v 50 ml vreči topila: za pripravo 1 g odmerka vsebino rekonstituirane vial takoj prenesite v 50 ml vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %); ali

Za redčenje v 50 ml viali topila: za pripravo 1 g odmerka iz 50 ml vial z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) odvezmite 10 ml raztopine in jo zavrzite. Vsebino rekonstituirane 1 g vial zdravila Ertapenem AptaPharma prenesite v 50 ml vialo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Infundiranje

Infundirajte v obdobju 30 minut.

Otroci (stari od 3 mesecev do 12 let)

Rekonstitucija

Vsebino 1 g viala zdravila Ertapenem Aptapharma rekonstituirajte v 10 ml vode za injekcije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dobite rekonstituirano raztopino s koncentracijo približno 100 mg/ml. Dobro pretresite, da se vse raztopi. (Glejte poglavje 6.4.)

Redčenje

Za redčenje v infuzijski vrečk topila: v vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) prenesite količino, ki ustreza 15 mg/kg telesne mase (ne sme preseči 1 g/dan); končna koncentracija naj bo 20 mg/ml ali manj; ali

Za redčenje v viali topila: v vialo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) prenesite količino, ki ustreza 15 mg/kg telesne mase (ne sme preseči 1 g/dan); končna koncentracija naj bo 20 mg/ml ali manj.

Infundiranje

Infundirajte v obdobju 30 minut.

Zdravilo Ertapenem Aptapharma je kompatibilno z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo heparin v obliki natrijeve soli ali kalijev klorid.

Če ovojnina to omogoča, je treba rekonstituirane raztopine pred infundiranjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo delcev in da niso spremenile barve. Barva raztopine zdravila Ertapenem Aptapharma je od brezbarvne do blede rumene. Razlika v barvi v tem območju ne vpliva na učinkovitost.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02432/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 2. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.1.2022