

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Senaxa, 2 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 2 mg melatonin.

Hjälpämne med känd effekt: varje depottablett innehåller 80 mg laktosmonohydrat. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vita till gulvita, runda ($8,0 \pm 0,3$ mm i diameter), bikonvexa tabletter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Melatonin Senaxa är indicerat som monoterapi för korttidsbehandling av primär sömnlöshet, som kännetecknas av dålig sömnkvalitet, hos patienter som är 55 år eller äldre.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen, 1–2 timmar före sänggåendet och efter måltid. Denna dosering kan bibehållas i upp till tretton veckor.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Melatonin Senaxa för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Andra läkemedelsformer/styrkor kan vara lämpligare för administrering till denna patientgrupp. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga studier om hur något stadium av nedsatt njurfunktion påverkar melatonins farmakokinetik. Försiktighet bör iakttas när melatonin administreras till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av att använda Melatonin Senaxa hos patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar på markant förhöjda nivåer av endogent melatonin dagtid hos patienter med nedsatt leverfunktion, på grund av minskad clearance. Därför rekommenderas inte Melatonin Senaxa för användning till patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas hela för att bibehålla depotfrisättningsegenskaperna. Tabletterna ska inte krossas eller tuggas för att underlätta sväljning.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4. Varningar och försiktighet

Melatonin Senaxa kan orsaka dåsighet. Produkten bör därför användas med försiktighet om effekterna av dåsighet kan utgöra en säkerhetsrisk.

Det finns inga kliniska data avseende användning av Melatonin Senaxa hos individer med autoimmuna sjukdomar. Därför rekommenderas inte Melatonin Senaxa för användning till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Melatonin Senaxa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin har observerats inducera CYP3A in vitro vid supratherapeutiska koncentrationer. Det är inte känt om fyndet har någon klinisk relevans. Om induktion inträffar kan detta ge upphov till minskade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som administreras samtidigt.
- Melatonin inducerar inte CYP1A-enzymerna in vitro vid supratherapeutiska koncentrationer. Därför är det inte troligt att signifikanta interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser uppstår som en följd av melatonins effekt på CYP1A-enzymerna.
- Melatonins metabolism medieras huvudsakligen av CYP1A-enzymerna. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser är därför möjligt, som en följd av deras effekt på CYP1A-enzymerna.
- Försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med fluvoxamin, som ökar melatoninnivåerna (med 17 gånger högre AUC och 12 gånger högre C_{max} i serum) genom

att hämma dess metabolism av cytokrom P450 (CYP)-isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19. Kombinationen bör undvikas.

- Försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5 och 8-MOP), som ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med cimetidin, en CYP2D-hämmare, som ökar melatoninnivåerna i plasma genom att hämma dess metabolism.
- Cigarettrökning kan minska melatoninnivåerna på grund av induktion av CYP1A2.
- Försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med östrogen (t.ex. preventivmedel eller hormonersättningsterapi), som ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism av CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare såsom kinoloner kan ge upphov till ökad exponering för melatonin.
- CYP1A2-inducerare såsom karbamazepin och rifampicin kan ge upphov till minskade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Litteraturen innehåller en stor mängd data om effekten av adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/-antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol på endogen melatoninsekretion. Det har inte studerats huruvida dessa verksamma ämnen har någon inverkan på de dynamiska eller kinetiska effekterna av Melatonin Senaxa eller vice versa.

Farmakodynamiska interaktioner

- Melatonin Senaxa bör inte tas tillsammans med alkohol, eftersom det minskar effekten av Melatonin Senaxa på sömnen.
- Melatonin Senaxa kan förstärka de sedativa egenskaperna hos bensodiazepiner och icke-bensodiazepinhypnotika, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk prövning fanns det tydliga bevis för en övergående farmakodynamisk interaktion mellan Melatonin Senaxa och zolpidem en timme efter samtidig dosering. Samtidig administrering resulterade i att uppmärksamhet, minne och koordination försämrades ytterligare, jämfört med enbart zolpidem.
- Melatonin Senaxa har administrerats samtidigt i studier med tioridazin och imipramin, aktiva substanser som påverkar det centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs i något av fallen. Samadministrering av Melatonin Senaxa resulterade dock i en ökad känsla av lugn och svårigheter att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, och en ökad känsla av "luddighet" jämfört med enbart tioridazin.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För melatonin finns inga kliniska data för exponerade graviditeter. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). På grund av bristen på kliniska data rekommenderas inte användning till gravida kvinnor och till kvinnor som avser att bli gravida.

Amning

Endogent melatonin uppmättes i bröstmjolk, så exogent melatonin utsöndras troligen i bröstmjolk. Det finns data i djurmodeller inklusive gnagare, får, nötkreatur och primater som

tyder på att modern överför melatonin till fostret via moderkakan eller i mjölken. Därför rekommenderas inte amning hos kvinnor som behandlas med melatonin.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melatonin Senaxa har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Senaxa Melatonin kan orsaka dåsighet, därför bör produkten användas med försiktighet om effekterna av dåsighet kan utgöra en säkerhetsrisk.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar (där totalt 1 931 patienter tog melatonin 2 mg depottabletter och 1 642 patienter tog placebo) rapporterade 48,8 % av patienterna som fick melatonin 2 mg depottabletter en biverkning jämfört med 37,8 % som tog placebo. Vid en jämförelse av andelen patienter med biverkningar per 100 patientveckor var frekvensen högre för placebo än för melatonin 2 mg depottabletter (5,743 – placebo jämfört med 3,013 – melatonin 2 mg depottabletter). De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, nasofaryngit, ryggsmärta och artralgi, vilka var vanliga, enligt MedDRA:s definition, både i grupperna som fick melatonin 2 mg depottabletter och i grupperna som fick placebo.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar och från spontan rapportering efter marknadsintroduktionen.

I kliniska prövningar rapporterade totalt 9,5 % av patienterna som fick melatonin 2 mg depottabletter en biverkning, jämfört med 7,4 % av patienterna som fick placebo. Endast de biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar och som förekom hos patienter i samma eller högre frekvens än placebo har inkluderats nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				Herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet					Överkänslighetsreaktion

Metabolism och nutrition				Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	
Psykiatriska tillstånd			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, sömnlöshet, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrat humör, aggression, upprördhet, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, uppvaknande tidigt på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet			Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens	Synkope, försämrat minne, uppmärksamhetsstörning, drömkänsla, restless legs syndrom, försämrad sömnkvalitet, parestesi	
Ögon				Nedsatt synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				Lägesyrsel, svindel	
Hjärtat				Angina pectoris, hjärklappning	
Blodkärl			Hypertoni	Värmevallningar	
Magtarmkanalen			Buksmärtor, övre buksmärtor, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofageal refluxsjukdom, gastrointestinal rubbning, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, magbesvär, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, salivhypersekretion, halitos, obehag i buken, magbesvär, gastrit	
Lever och gallvägar			Hyperbilirubinemi		
Hud och subkutan vävnad			Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, allmän klåda, torr hud	Eksem, erytem, handeksem, psoriasis, generaliserade utslag, kliande utslag, nagelbesvär	Angioödem, munödem, tungödem

Muskuloskeletal a systemet och bindväv			Smärta i extremiteter	Artrit, muskelspasmer, nacksmärta, nattliga kramper	
Njurar och urinvägar			Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället			Asteni, bröstsmärtor	Trötthet, smärta, törst	
Undersökningar och provtagningar			Onormalt leverfunktionstest, ökad vikt	Förhöjda leverenzymmer, onormala elektrolytnivåer i blodet, onormala laboratorietester	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Flera fall av överdosering har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Somnolens var den mest rapporterade biverkningen. De flesta var lindriga till måttliga i svårighetsgrad. Melatonin 2 mg depottabletter har administrerats i doser på 5 mg dagligen i kliniska prövningar under 12 månader utan att signifikant ändra karaktären på de rapporterade biverkningarna.

Administrering av dagliga doser på upp till 300 mg melatonin utan att orsaka kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Om överdosering inträffar kan dåsigheit förväntas. Clearance av den aktiva substansen förväntas inom 12 timmar efter intag. Ingen särskild behandling krävs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, melatoninreceptoragonister, ATC-kod: N05CH01

Melatonin är ett naturligt förekommande hormon som produceras av tallkottkörteln och är strukturellt besläktat med serotonin. Fysiologiskt ökar melatoninutsöndringen strax efter mörkets inbrott, når en topp vid klockan 02 och 04 på morgonen och minskar under andra halvan av natten. Melatonin är förknippat med kontrollen av dygnsrytmer och koppling till ljus-mörker-cykeln. Det är också förknippat med en hypnotisk effekt och ökad benägenhet för sömn.

Verkningsmekanism

Aktiviteten av melatonin vid MT1-, MT2- och MT3-receptorerna tros bidra till dess sömnfrämjande egenskaper, eftersom dessa receptorer (främst MT1 och MT2) är involverade i regleringen av dygnsrytmer och sömnreglering.

Motivering för användning

På grund av melatoninets roll i sömn och reglering av dygnsrytmen, och den åldersrelaterade minskningen av endogen melatoninproduktion, kan melatonin effektivt förbättra sömnkvaliteten, särskilt hos patienter som är över 55 år med primär sömnlöshet.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar, där patienter som led av primär sömnlöshet fick melatonin 2 mg depottabletter varje kväll i 3 veckor, sågs fördelar hos behandlade patienter jämfört med placebo i sömnlätens (mätt med objektiva och subjektiva metoder) och i subjektiv sömnkvalitet och funktion under dagen (återställande sömn) utan försämring av vakenheten under dagen.

I en polysomnografisk (PSG) studie med en inkörning på 2 veckor (enkelblind med placebobehandling), följt av en behandlingsperiod på 3 veckor (dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgruppsdesign) och en 3-veckors utsättningsperiod, förkortades sömnlätens (SL) med 9 minuter jämfört med placebo. Melatonin 2 mg depottabletter gav inga förändringar av sömnarkitekturen och ingen effekt på REM-sömnens varaktighet. Melatonin 2 mg depottabletter gav inga förändringar i dygnsfunktionen.

I en öppenvårdsstudie med 2 veckors inkörning med placebo, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgruppsbehandlingsperiod på 3 veckor och 2 veckors utsättningsperiod med placebo, var andelen patienter som visade en kliniskt signifikant förbättring av både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 47 % i gruppen som fick melatonin 2 mg depottabletter jämfört med 27 % i placebogruppen. Dessutom förbättrades sömnkvaliteten och vakenheten på morgonen signifikant med melatonin 2 mg depottabletter jämfört med placebo. Sömnvariablerna återgick gradvis till baslinjen utan någon rebound, ingen ökning av biverkningar och ingen ökning av abstinenssymtom.

En andra öppenvårdsstudie utfördes med en 2 veckor lång inledande baslinjeperiod med placebo och en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på 3 veckor. Andelen patienter som visade en kliniskt

signifikant förbättring av både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen var 26 % i gruppen som fick melatonin 2 mg depottabletter, jämfört med 15 % i placebogruppen. Melatonin 2 mg depottabletter förkortade patienternas rapporterade sömnlätens med 24,3 minuter jämfört med 12,9 minuter med placebo. Dessutom förbättrades patienternas självrapporterade sömnkvalitet, antal uppvaknanden och vakenhet på morgonen signifikant med melatonin 2 mg depottabletter jämfört med placebo. Livskvaliteten förbättrades signifikant med melatonin 2 mg depottabletter jämfört med placebo.

En ytterligare randomiserad klinisk studie (n=600) jämförde effekterna av melatonin 2 mg depottabletter och placebo i upp till sex månader. Patienterna randomiserades på nytt efter 3 veckor. Studien visade förbättringar av sömnlätens, sömnkvalitet och vakenhet på morgonen, utan abstinenssymtom och rebound-sömnlöshet. Studien visade att den fördel som observerades efter 3 veckor kvarstår i upp till 3 månader, men misslyckades med den primära analysen som sattes till 6 månader. Vid 3 månader sågs cirka 10 % extra av de svarande i gruppen som behandlades med melatonin 2 mg depottabletter.

Pediatrisk population

En pediatrisk studie (n=125) med doser på 2, 5 eller 10 mg melatonin med depotbehandling i multiplar av 1 mg minitablerter (åldersanpassad läkemedelsform), med två veckor lång inledande placeboperiod och en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på 13 veckor, visade en förbättring av total sömntid (TST) efter 13 veckors dubbelblind behandling; Deltagarna sov mer med aktiv behandling (508 minuter) jämfört med placebo (488 minuter).

Det sågs också en minskning av sömnlätensen med aktiv behandling (61 minuter) jämfört med placebo (77 minuter) efter 13 veckors dubbelblind behandling, utan att orsaka tidigare uppvakningstid.

Dessutom var det färre avhopp i den aktiva behandlingsgruppen (9 patienter; 15,0 %) jämfört med placebogruppen (21 patienter; 32,3 %). Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades av 85 % av patienterna i den aktiva gruppen och av 77 % i placebogruppen. Störningar i nervsystemet var vanligare i den aktiva gruppen hos 42 % av patienterna, jämfört med 23 % i placebogruppen, främst på grund av somnolens och huvudvärk som var vanligare i den aktiva gruppen.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av oralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna och kan minskas med upp till 50 % hos äldre. Kinetiken för melatonin är linjär över intervallet 2–8 mg.

Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en signifikant första passage-effekt med en uppskattad första passage-metabolism på 85 %. $T_{\max}$ inträffar efter 3 timmar vid intag med mat. Absorptionshastigheten och $C_{\max}$ efter oral administrering av melatonin 2 mg depottabletter påverkas av föda. Närvaron av föda fördröjde absorptionen av melatonin, vilket resulterade i en senare ($T_{\max} = 3,0$ tim. mot $T_{\max} = 0,75$ tim.) och lägre maximal plasmakoncentration vid intag med mat ($C_{\max} = 1\,020$ pg/ml jämfört med $C_{\max} = 1\,176$ pg/ml).

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin in vitro är cirka 60 %. Melatonin är huvudsakligen bundet till albumin, alfa1-surt glykoprotein och lipoprotein med hög densitet.

Metabolism

Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 av cytokrom P450-systemet är involverade i melatoninmetabolismen. Den huvudsakliga metaboliten är 6-sulfatoxymelatonin (6-S-MT), som är inaktivt. Metabolismen sker i levern. Utsöndringen av metaboliten är slutförd inom 12 timmar efter intag.

Eliminering

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är 3,5–4 timmar. Eliminering sker genom renal utsöndring av metaboliter, 89 % som sulfat- och glukonjugat av 6-hydroxymelatonin och 2 % utsöndras som melatonin (oförändrad aktiv substans).

Kön

En 3–4-faldig ökning av C_{max} är tydlig hos kvinnor jämfört med män. En femfaldig variation i C_{max} mellan olika individer av samma kön har också observerats. Däremot sågs inga farmakodynamiska skillnader mellan män och kvinnor trots skillnader i blodnivåer.

Särskilda populationer

Äldre

Det är känt att melatoninmetabolismen avtar med åldern. Högre nivåer av AUC- och C_{max} har rapporterats hos äldre patienter jämfört med yngre patienter, för en rad olika doser, vilket återspeglar den lägre metaboliseringen av melatonin hos äldre. C_{max} -nivåer runt 500 pg/ml hos vuxna (18–45) jämfört med 1 200 pg/ml hos äldre (55–69); AUC-nivåer runt 3 000 pg*h/ml hos vuxna jämfört med 5 000 pg*h/ml hos äldre.

Nedsatt njurfunktion

Företagsdata indikerar att det inte finns någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering. Detta fynd är förenligt med den korta halveringstiden för melatonin hos människor. De nivåer som bedömdes i blodet hos patienterna kl. 23:00 (2 timmar efter administrering) efter 1 och 3 veckors daglig administrering var $411,4 \pm 56,5$ respektive $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, och liknar de som återfinns hos friska frivilliga efter en engångsdos av melatonin 2 mg depottabletter.

Nedsatt leverfunktion

Levern är den primära platsen för melatoninmetabolism och därför resulterar nedsatt leverfunktion i högre nivåer av endogen melatonin. Melatoninnivåerna i plasma hos patienter med cirros var signifikant förhöjda under dagtid. Patienterna hade en signifikant minskad total utsöndring av 6-sulfatoxymelatonin jämfört med kontrollerna.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogen potential, reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

Effekter i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt över den maximala exponeringen för människa, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

Karcinogenicitetsstudien på råttor visade inte på någon effekt som kan vara relevant för människa.

Inom reproduktionstoxikologi resulterade oral administrering av melatonin till dräktiga honmöss, råttor eller kaniner inte i negativa effekter på deras avkomma, mätt i termer av fostrets livsduglighet, skelett- och visceral abnormiteter, könsfördelning, födelsevikt och efterföljande fysisk, funktionell och sexuell utveckling. En liten effekt på postnatal tillväxt och viabilitet sågs hos råttor endast vid mycket höga doser, motsvarande cirka 2 000 mg/dag hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Ammoniometakrylsampolymer typ B
Kalciumvätefosfatdihydrat
Laktosmonohydrat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Talk
Magnesiumstearat

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

2 år

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i ogenomskinliga blisterremsor av PVC/PVDC med baksida av aluminiumfolie. Blisterförpackningarna är förpackade i kartonger som innehåller 7, 20, 21 eller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowizna 14 A
05-170 Zakroczym
Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 66766

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-10-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-14