

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Theo-Dur 200 mg depottabletter
Theo-Dur 300 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depottablett à 200 mg innehåller 200 mg teofyllin.
1 depottablett à 300 mg innehåller 300 mg teofyllin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Depottabletter 200 mg: Vita, ovala med skåra och gravyr THEO-DUR 200.

Depottabletter 300 mg: Vita, stavformade med skåra och gravyr THEO-DUR 300.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bronkialastma, kronisk bronkit och bronkobstruktion i samband med emfysem.
Teofyllin ska inte användas som förstahandsval vid behandling av astma hos barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen skall vara individuell och anpassas efter kroppsvikt. Vid beräkning av kroppsvikten bör onormal fetma borträknas. Teofyllin har en relativt liten terapeutisk bredd. För adekvat effekt rekommenderas i allmänhet en plasmakoncentration av 28-67 mikromol/l (5-12 mg/l). I vissa fall kan dock en plasmakoncentration på upp till 20 mg/l krävas. Vid samtidig behandling med beta-₂-stimulerare borde teofyllinkoncentrationen kunna hållas lägre. Tabletterna tas lämpligen var 12:e timme. De får ej krossas eller tuggas, men kan delas och skall sväljas hela eller halva. Till patienter med symtom på nattastma kan hela dygnsdosen ges på kvällen.

Vuxna:

300 mg 2 gånger per dygn. Dosen kan efter minst 3 dygns behandling ökas till 450 mg 2 gånger per dygn eller sänkas till 150 mg 2 gånger per dygn, om tillräcklig terapeutisk effekt ej erhålls respektive om besvärande biverkningar uppträder. Rökare kan behöva högre dos.

Patienter med svårare hjärt-kärlsjukdom och nedsatt leverfunktion:

200 mg 2 gånger per dygn. Dosen kan efter minst 3 dygns behandling ökas stegvis med 100 mg (½ tablett à 200 mg) 2 gånger per dygn.

Barn

Theo-Dur depottabletter ska inte användas av barn under 6 år. Det finns andra beredningsformer av teofyllin som lämpar sig bättre till barn under 6 år.

Dygnsdos/kg bör anpassas efter barnets kroppsvikt enligt nedanstående tabell:

Kroppsvikt	Dos Theo Dur	Dygnsdos/kg kroppsvikt
12 kg	½ tabl à 200 mg x 2	16 mg
15 kg	½ tabl à 200 mg x 2	13 mg
20 kg	½ tabl à 200 mg x 2	10 mg
30 kg	½ tabl à 300 mg x 2	10 mg
40 kg	1 tabl à 200 mg x 2	10 mg
50 kg	1 tabl à 200 mg x 2	8 mg

Denna dos ges initialt under 1-2 veckor. Den kan därefter höjas eller sänkas stegvis med 100-200 mg, om effekten är otillräcklig resp. om biverkningar uppträder, dock med minst 3 dygns mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot teofyllin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar med teofyllin är dosberoende, men det finns stor interindividuell variation.

Försiktighet bör iakttas vid nedsatt leverfunktion.

Teofyllin kan:

- ge en ökad frekvens och längre varaktighet av krampanfall. Försiktighet bör iaktas hos patienter med krampanfall och/eller epilepsi i anamnesen, och alternativt bronkdilaterande behandling bör övervägas. Krampanfall kan förekomma vid relativt låga teofyllinkoncentrationer.
- minska effekterna av bensodiazepiner, se avsnitt 4.5.
- förvärra hjärtarytmier. Försiktighet bör iaktas hos patienter med hjärtsjukdomar.

Tidigare givna xantinberedningar måste beaktas vid behandling av barn på grund av risk för överdosering.

Eliminationen av teofyllin kan vara nedsatt vid akuta virusinfektioner och andra tillstånd med feber liksom hos äldre patienter. För att undvika potentiellt toxiska plasmakoncentrationer (över 110 mikromol/l = 20 mg/l) kan dosen behöva sänkas och plasmakoncentrations-bestämningar göras på dessa patienter.

Teofyllin kan potentiella hypokalemi vid samtidig behandling med beta-2-agonister, steroider eller diuretika och vid hypoxi. Särskild försiktighet krävs vid svår astma. Serumkaliumnivån bör därför kontrolleras.

Behandlingskontroll

Om allvarliga biverkningar uppstår och vid otillräcklig effekt av den rekommenderade dosen, **bör behandlingen avbrytas och plasmakoncentrationen av teofyllin mätas. Alternativt bronkdilaterande behandling bör övervägas.**

Kroppsvikt	Dygnsdos
12 kg	250 mg
20 kg	400 mg
30 kg	600 mg
40 kg	800 mg
50 kg och däröver	900 mg

Då teofyllinbestämning skall utföras tas blodprovet lämpligen omedelbart före tablettintaget på morgonen, då teofyllinkoncentrationen är lägst. Ytterligare ett prov kan tas 3-6 timmar efter tablettintag, då teofyllinkoncentrationen är maximal. Vid byte från/till andra teofyllinpreparat bör plasmakoncentrationen mätas och dosen eventuellt justeras.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas under medicinering med Theo-Dur, på grund av risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av Theo-Dur (se 4.5 Interaktioner).

Theo-Dur innehåller laktos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med influensavaccin, orala antikonceptionsmedel och tiabendazol kan medföra en ökning av teofyllinkoncentrationen i plasma. Samtidig behandling med karbamazepin kan innebära en minskning av teofyllinkoncentrationen i plasma.

Teofyllin kan potentiella hypokalemi vid samtidig behandling med beta-2-agonister, steroider eller diuretika och vid hypoxi (se avsnitt 4.4).

Theo-Dur interagerar med:

Cimetidin

Cimetidin minskar clearance av teofyllin genom att hämma dess metabolism. Kombinationen bör undvikas, om inte teofyllinnivåerna i plasma kan följas.

Ranitidin

Trots ett flertal negativa interaktionsstudier av kombinationen teofyllin-ranitidin på friska försökspersoner, har nyligen ett antal fall beskrivits där teofyllinhalten i plasma har stigit signifikant, när patienter samtidigt behandlats med ranitidin. Det har föreslagits, att sådan interaktion kan inträffa hos patienter vars cytochrom P450 inducerats med andra läkemedel. Vid kombinationsbehandling rekommenderas därför kontroll av teofyllinhalten i plasma. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Tiklopidin

När tiklopidin insätts på patienter behandlade med teofyllin, kan teofyllinkoncentrationen i plasma öka p.g.a. hämrad metabolism av teofyllin. En enskild patientkasuistik har bekräftats i en experimentell studie på 10 friska försökspersoner. Vid kombinationsbehandling bör därför koncentrationen av teofyllin i plasma kontrolleras och dosen anpassas därefter.

Mexiletin

Fallrapporter och experimentella studier visar, att mexiletin kan minska clearance av teofyllin, sannolikt genom att hämma demetyleringen av teofyllin. Medlen har dessutom additiva arytmogena effekter. Vid samtidig behandling kan teofyllinhalten i plasma öka med ca 50 %, varför kontroll av teofyllinkoncentrationen i plasma rekommenderas. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Propafenon

Två väl underbyggda fallrapporter visar, att insättningen av propafenon kan leda till att teofyllinhalten i serum stiger kraftigt, sannolikt p.g.a. hämrad metabolism. Täta kontroller av teofyllinhalten i plasma rekommenderas vid samtidig behandling med teofyllin och propafenon. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Adenosin

Metylxantiner är adenosinantagonister, varför behandling med sådana medel förväntas öka den effektiva dosen av adenosin. Kombinationen bör undvikas.

Propranolol

Propranolol minskar metabola clearance av teofyllin med ungefär 30 % vid en dosering på 120 mg/dag och med 50 % vid doser på 720 mg/dag. Vid kombinationsbehandling bör koncentrationen av teofyllin i plasma följas. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Verapamil

Verapamil minskar clearance av teofyllin hos friska försökspersoner med ca 20 %. En fallrapport talar för att verapamil kan hämma metabolismen av teofyllin med förhöjda plasmahalter som följd. *In vitro* har verapamil visat sig hämma cytokrom P450 1A2, som metaboliserar teofyllin. Vid kombinationsbehandling bör koncentrationen av teofyllin i plasma följas. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Erytromycin

Erytromycinbehandling kan resultera i att teofyllinhalterna i plasma ökar, sannolikt p.g.a. hämmad metabolism. I en studie sjönk samtidigt erytromycinhalterna i serum. Vid kombinationsterapi bör teofyllinhalterna i plasma följas, så att toxiska koncentrationer ej utvecklas. Till detta kommer, att en negativ interaktionsstudie har publicerats. En mycket uttalad metabolisk interaktion med 3-faldigt stegrade plasmakoncentrationer av teofyllin har beskrivits hos en patient, som behandlades såväl med erytromycin som ciprofloxacin. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin minskar teofyllin clearance med 30 % eller mer med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsterapi bör teofyllinhalterna i plasma följas. Flera fall med kramper vid denna kombination har beskrivits och satts i samband med att ciprofloxacin sänker kramptröskeln via GABA-systemet. En mycket uttalad metabolisk interaktion med 3-faldigt stegrade plasmakoncentrationer av teofyllin har beskrivits hos en patient, som dessutom behandlades såväl med erytromycin som ciprofloxacin. Vid kombinationsbehandling bör koncentrationen av teofyllin i plasma följas. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Norfloxacin

Norfloxacin minskar teofyllin clearance med ca 15 % med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsbehandling bör teofyllinhalterna i plasma kontrolleras. Norfloxacin har mindre effekt på teofyllins metabolism än ciprofloxacin och enoxacin, men tre fall av kramper har observerats vid denna kombination. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Rifampicin

Observationer på friska försökspersoner visar att rifampicin kan inducera metabolismen av teofyllin. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Isoniazid

Fallrapport och experimentella studier talar för att isoniazid kan hämma metabolismen av teofyllin med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsbehandling bör koncentrationen av teofyllin i plasma följas. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Aciklovir

Experimentella studier på fem manliga försökspersoner visar, att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av teofyllin givet oralt med ca 50 %. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas koncentrationsbestämning i plasma. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Ritonavir

Vid samtidig behandling med teofyllamin och ritonavir minskar plasmakoncentrationen av teofyllin med ca 40 %. Detta beror på att ritonavir inducerar CYP 1A2.

Metotrexat

Metotrexat kan hämma metabolismen av teofyllin. Vid kombinationsbehandling bör koncentrationen av teofyllin i plasma följas. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Interferon-alfa

Efter injektion av interferon sågs en 50 % -ig (33-81%) reduktion av teofyllinclearance hos patienter med kronisk, aktiv hepatit. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Allopurinol

Höga dagsdoser allopurinol (0,6 g) minskar teofyllinclearance, kontroll av teofyllinhalten i plasma är därför tillrådlig. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Halotan

Fyra fallrapporter talar för att teofyllin kan utlösa arytmier hos astmapatienter under halotannarkos. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Ketamin

Kliniska och experimentella belägg finns för sänkt kramptröskel vid kombination av teofyllin och ketamin. Kombinationen bör undvikas.

Fenobarbital

Fenobarbital, som är metabolit till primidon, och pentobarbital ökar teofyllins metabola clearance med sänkta plasmahalter som följd. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Fenytoin

Fenytoin ökar teofyllins metabola clearance med sänkta plasmahalter som följd. Omvänt tycks teofyllin kunna öka fenytoins metabola clearance. Vid kombinationsbehandling bör således nivåerna av teofyllin och fenytoin i plasma följas. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Bensodiazepiner

Teofyllin motverkar de sedativa, psykomotoriska och antikonvulsiva effekterna av bensodiazepiner. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Fluvoxamin

Flera fallrapporter talar för att behandling med fluvoxamin kan leda till kraftigt förhöjda halter av teofyllin i plasma genom att dess metabolism hämmas. I en experimentell studie minskade teofyllinclearance från 80 till 24 ml/min och halveringstiden ökade från 6,6 till 22 timmar vid samtidig behandling med fluvoxamin. Vid samtidig behandling med de två medlen, bör plasmakoncentrationen av teofyllin kontrolleras. *In vitro*-studier visar, att fluvoxamin är en potent hämmare av cytokrom P450 1A2, som katalyserar demetyleringen av teofyllin. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Rofecoxib

Efter en veckas behandling med rofecoxib i terapeutiska doser ses en 30 % -ig ökning av AUC för teofyllin jämfört med kontroller. Detta torde bero på en hämning av CYP 1A2. Vid kombinationsterapi bör teofyllinkoncentrationen i plasma följas.

Disulfiram

Disulfiram hämmar på ett dosberoende sätt metabolismen av teofyllin vid samtidig administrering. En dosreduktion på upp till 50 % kan erfordras, allt efter hur mycket teofyllinkoncentrationen i plasma ökar. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Johannesört

Plasmakoncentrationerna av teofyllin kan minska vid samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzym. Naturläkemedel som innehåller johannesört bör därför inte kombineras med teofyllin. Den inducerande effekten kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört. Om en patient redan tar johannesört, ska teofyllinnivåerna kontrolleras, innan behandling med johannesört avslutas. Teofyllinnivåerna kan öka efter avslutad behandling med johannesört. Teofyllindosen kan därför behöva justeras.

Felodipin

Samtidig behandling med teofyllin och felodipin leder till viss minskning av teofyllinkoncentrationerna i plasma.

Litium

Samtidig behandling med teofyllin och litium leder till minskad litiumkoncentration i plasma.

Glukagon

Samtidig behandling med teofyllin och glukagon leder till ökad stimulering av glukosproduktionen i lever.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

Teofyllin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Prematura barn med låg födelsevikt har starkt förlängd halveringstid, vilket kan leda till ackumulering av teofyllin med oro och sömnlöshet som följd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Theo-Dur har inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

10-15 % av behandlade patienter kan förväntas få biverkningar. Vanligast är gastrointestinala besvär som oftast avtar eller försvinner efter en tids behandling eller efter reducering av dosen.

Vanliga (>1/100) *Allmänna:* Aptitlöshet, huvudvärk
 GI: Illamående, kräkningar.
 Neurol.: Tremor.
 Psyk.: Sömnstörningar, irritabilitet, nervositet.

Mindre vanliga *Hud:* Urtikaria, exantem.
(1/100-1/1000)

Sällsynta *Cirk.:* Takyarytmier.
(<1/1000) *CNS:* CNS-utlösta krampanfall.
 Muskuloskel.: Muskelkramper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet 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

Toxicitet

Teofyllin, dess salter och derivat ger likartade förgiftningssymtom. Den toxiska effekten potentiellas av efedrin. Teofyllin har litet terapeutiskt index, vilket i kombination med individuell kinetik gör toxisk

dos svår att fastställa. Risk för toxiska symtom föreligger vid doser >15 mg/kg. 75 mg 2 ggr/dygn till 1½-åring gav mycket allvarlig intoxikation. Mycket allvarliga intoxikationer hos tonåringar och vuxna har rapporterats redan efter 1,5 - 4 g. Spädbarn är särskilt känsliga p.g.a. reducerad kapacitet att eliminera teofyllin.

God korrelation plasmakoncentration/klinisk bild: Risk för toxiska effekter vid plasmakoncentration över 110 mikromol/l. Ett visst värde kan vid kronisk medicinering indikera större risk än motsvarande värde vid enstaka, akut exposition.

Symtom

Symtomdebuten kan dröja med gradvis utveckling av allvarliga symtom, även efter intravenös tillförsel. Depåpreparat är i detta avseende särskilt förrådiska.

Illamående och kräkningar, ev. blodtillblandade, buksmärtor. Frekvens och svårighetsgrad av kräkningarna står ofta i direkt relation till förgiftningens svårighetsgrad. Hypokalemi. Oro och irritabilitet, eventuellt alternerande med dåsighet, yrsel, tremor, i svåra fall kramper, koma.

Hyperventilation. Takykardi, arytmier, främst ventrikulära extraslag och ventrikeltakykardi, hjärtsvikt. Blodtrycksfall, men även blodtrycksstegring förekommer. Kraftigt ökad diures, dehydrering, hypo- eller hyperkalcemi, hypertermi, metabolisk acidosis, amylasstegring, hyperglykemi. Chock.

Rhabdomyolys, njursvikt. Enstaka fall av toxisk psykos. Rhabdomyolys resulterande i akut njursvikt förekommer i sällsynta fall; vid tecken på muskelsvaghet skall därför kreatininkinaskoncentrationen monitoreras.

Behandling

Om befogat görs ventrikeltömning. Kol i upprepade doser utgör grunden för att reducera plasmanivån, eventuellt kan laxantia ges. Man kan pröva att ge omeprazol och något antiemetikum, förslagsvis ondansetron, mot hyperaciditet och kräkningar (bl.a. för att möjliggöra upprepad tillförsel av kol).

Kontinuerlig EKG-övervakning. Kontroll av diures, syra- bas- och elektrolytstatus.

Vid kramper diazepam 5-10 mg intravenöst till vuxen (barn 0,1-0,2 mg/kg intravenöst), men observera att större doser än vanligt kan behövas p.g.a. interaktion. Vid terapiresistenta kramper kan pentotalinfusion prövas.

Optimal syresättning. Rehydrering (elektrolytlösningar, plasma, eventuellt blod), acidoskorrektion.

Viktigt att behandla hypokalemi.

Selektiv beta-1-receptorblockerare kan prövas vid symtomgivande takykardi.

(Obs. Försiktighet vid hjärtsvikt och astma). Vid förmaksarytmier kan man pröva verapamil, och vid ventrikulära extrasystolier lidokain.

Dantrolennatrium har föreslagits vid hypertermi. Övrig symtomatisk behandling. Undvik vasopressorer. Hemoperfusion med resin- eller kolfilter är effektivt och bör övervägas vid allvarlig förgiftning (långdragna terapiresistenta kräkningar, arytmier och kramper kan utgöra indikation).

Bestämning av teofyllin i serum är också av värde för att avgöra behovet av hemoperfusion.

Kombinationen hemoperfusion-hemodialys ger särskilt effektiv elimination, observera risk för reboundfenomen mellan behandlingarna. Utbytestransfusion kan övervägas hos nyfödda.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, xantinderivat

ATC-kod: R03DA04

Den aktiva substansen i Theo-Dur är vattenfritt teofyllin, ett xantinderivat som relaxerar glatt muskulatur och därigenom ger bronkdilatation. Verkningsmekanismen för teofyllins bronkdilaterande effekt är ofullständigt känd. Teofyllin har en positiv kronotrop och inotrop effekt samt svag diuretisk och centralstimulerande effekt.

Effekten kvarstår i 12 timmar, vilket medför att Theo-Dur endast behöver administreras 2 gånger per dygn.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Teofyllin utlöses successivt från Theo-Dur depottabletter. Biotillgängligheten är fullständig och påverkas ej av samtidigt födointag. Steady state uppnås efter ca 3 dygns behandling. Theo-Dur ger en jämn plasmanivå över doseringsintervallet. Effektiv plasmakoncentration är 5-12 mg/l (överskrid inte 20 mg/l). Teofyllin metaboliseras till 90 % i levern och utsöndras huvudsakligen via njurarna. Aktiva metaboliter av klinisk betydelse bildas ej. Eliminationshastigheten för teofyllin varierar kraftigt mellan olika individer. Halveringstiden för vuxna, icke-rökare, är i medeltal 7-9 timmar, för rökare 4-5 timmar och för barn ca 3 timmar. Full kapacitet att eliminera teofyllin har uppnåtts vid cirka 1 års ålder.

Patienter med nedsatt leverfunktion, svårare hjärt-kärlsjukdom, akuta virusinfektioner och övriga tillstånd med feber samt äldre personer kan ha en förlängsammad elimination av teofyllin. Vid upprepad administrering föreligger därför risk för ackumulering till potentiellt toxiska plasmakoncentrationer (över 110 mikromol/l = 20 mg/l). Teofyllin bör mot denna bakgrund doseras individuellt och plasmakoncentrationsbestämning är här ett hjälpmedel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

<i>Depottabletter</i>	200 mg	300 mg
Sockersfärer	70 mg	105 mg

Laktos
Hypromellos
Magnesiumstearat
Glycerolmonostearat
Vax, vitt
Cetylalkohol
Myristylalkohol
Cellulosaacetatftalat
Dietylftalat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Theo-Dur får dosdispenseras, hållbarheten är då 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depottabletter 200 mg

Burk (HDPE) med barnskyddande skruvlock (PP) innehållande 100 tabletter.

Depottabletter 300 mg

Burk (HDPE) med barnskyddande skruvlock (PP) innehållande 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Depottabletter 200 mg: 9445
Depottabletter 300 mg: 9446

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: *200 mg och 300 mg*: 19 oktober 1979
Datum för den senaste förnyelsen: *200 mg och 300 mg*: 01 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-04