

## **BILAG I**

### **PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GRANUPAS, enterogranulat, 4 g

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert brev indeholder 4 g para-aminosalicylsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Enterogranulat

Granulatet består af små, bleggule/lysebrune granula med en diameter på ca. 1,5 mm.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

GRANUPAS er indiceret til kombinationsbehandling af multiresistent tuberkulose hos voksne og pædiatriske patienter over 28 dage gamle, når der som følge af resistens eller intolerans ikke kan sammensættes et effektivt behandlingsregime på anden måde.

Officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibiotika bør følges.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

##### *Voksne:*

4 g (ét brev) tre gange dagligt.

Den anbefalede dosisplan er 4 g hver 8. time. GRANUPAS kan indtages sammen med et måltid.

Den maksimale daglige dosis er 12 g. Behandlingstiden er sædvanligvis 24 måneder.

##### *Desensibilisering*

Desensibilisering kan opnås ved at begynde med 10 mg para-aminosalicylsyre (PAS) som en enkelt dosis. Doseringen fordobles hver anden dag til i alt 1 g, hvorefter dosis opdeles i henhold til den normale doseringsplan. Hvis der opstår let temperaturstigning eller hudreaktion, sættes dosisforøgelsen et trin ned, eller dosisforøgelsen springes over i én cyklus. Der forekommer sjældent reaktioner efter en total dosis på 1,5 g.

##### *Pædiatrisk population*

Den optimale dosis til børn er usikker. De begrænsede farmakokinetiske data tyder ikke på, at der er væsentlig forskel mellem voksne og børn.

Til spædbørn, børn og unge skal dosis tilpasses patientens vægt med 150 mg/kg/dag fordelt på to doser. Der medfølger en doseringsske til måling af små doser under 4 g til små børn.

Sikkerheden og effekten af GRANUPAS til nyfødte er ikke blevet påvist. Der foreligger ingen data.

## Administration

Oral anvendelse.

Indholdet i brevet tilsættes et glas appelsin- eller tomatjuice. Granulatet vil ikke blive opløst, men hvis granulatet synker til bunds, kan det opslæmmes ved at svinge juicen rundt i glasset. Det skal drikkes straks, og man skal påse, at der ikke er granulat tilbage i glasset. Eventuelt tilbageværende granulat i bunden af glasset skal synkes straks efter tilføring af en lille mængde væske. Mindre doser til børn kan afmåles med doseringsskeen og gives ved at drysse granulatet på æblemos eller yoghurt.

Lægemidlet skal synkes straks efter opslætning i appelsinjuice, tomatjuice, æblemos eller yoghurt, mens kornene af granulat er intakte.

Granulatet må ikke knuses eller tygges, da dette kan beskadige den gastro-resistente coating.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær nyresygdom. para-aminosalicylsyre bør ikke anvendes ved stærkt nedsat nyrefunktion. Ved svær nyresygdom vil der ske ophobning af den inaktive acetylm metabolit af para-aminosalicylsyre.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Let til moderat nedsat nyrefunktion

Da para-aminosalicylsyres metabolitter hovedsagelig udskilles ved glomerulær filtration, bør der udvises forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se også pkt. 4.3).

#### Mavesår

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af para-aminosalicylsyre hos patienter med mavesår.

#### Nedsat leverfunktion

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af para-aminosalicylsyre hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### Levertoksicitet

Para-aminosalicylsyre kan forårsage hepatitis. De første symptomer indtræder sædvanligvis inden for tre måneder efter påbegyndelse af behandlingen, hvor udslæt er den hyppigste bivirkning, efterfulgt af feber og langt mindre hyppigt gastrointestinale gener bestående i anoreksi, kvalme eller diarré. Behandlingen bør i så fald straks seponeres.

#### Hypersensitivitet

Patienten skal overvåges nøje under de første tre måneder af behandlingen, som straks skal seponeres ved første tegn på udslæt, feber eller andre tegn, der varsler intolerance.

Se pkt. 4.2 vedrørende dosisjustering med henblik på desensibilisering.

#### Hypothyreoidisme i HIV-smittede patienter

Ud fra litteratur cases, kan para-aminosalicylsyre være forbundet med en øget risiko for hypothyreoidisme hos HIV-smittede patienter. Thyroidfunktion skal overvåges hos HIV-smittede patienter, før de påbegynder behandling og regelmæssigt under behandlingen, især når para-aminosalicylsyre er anvendt i kombination med ethionamid/prothionamid.

Patienterne bør oplyses om, at der kan ses rester af granulat i afføringen.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med para-aminosalicylsyre.

Resultater fra litteraturen tyder på følgende:

##### Vitamin B12

Absorptionen af vitamin B12 kan nedsættes af para-aminosalicylsyre, så der efter deplektion optræder klinisk betydningsfulde abnormiteter af erythrocytterne. Ved behandling af mere end en måneds varighed bør vedligeholdelsesbehandling med vitamin B12 overvejes.

##### Digoxin

Para-aminosalicylsyre kan nedsætte den gastrointestinale absorption af digoxin ved at hæmme absorptionen fra tarmcellerne. Ved samtidig behandling med digoxin bør serumdigoxin-niveauet overvåges.

##### Ethionamid

Samtidig administration af para-aminosalicylsyre og ethionamid kan forstærke bivirkningerne af para-aminosalicylsyre, hovedsagelig de gastrointestinale virkninger, herunder ikterus, hepatitis, kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter eller anoreksi. Ethionamid bør seponeres, hvis disse bivirkninger forekommer i nævneværdig grad.

##### Diphenhydramin

Dette lægemiddel nedsætter den gastrointestinale absorption af para-aminosalicylsyre og bør ikke gives samtidig hermed.

##### Antiretrovirale midler

I en undersøgelse af lægemiddelinteraktion hos sunde deltagere med formelen para-aminosalicylsyre calcium (PAS-Ca) blev eksponeringen for tenofovir reduceret med omkring 3 gange, når den blev administreret samtidigt med flere doser af 4 000 mg PAS-Ca, sammenlignet med administration af tenofovir alene. Mekanismen bag denne interaktion er ukendt. Ingen kliniske interaktionsdata er tilgængelige for at afgøre relevansen af denne interaktion for den aktuelle PAS-formel, men man bør være opmærksom på den potentielle risiko for nedsat effektivitet af tenofovir, når dette lægemiddel administreres sammen med para-aminosalicylsyre.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstækkelige data fra anvendelse af para-aminosalicylsyre til gravide kvinder.. Dyreforsøg har påvist nogen reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

GRANUPAS bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Beskrivelser i litteraturen af anvendelse af para-aminosalicylsyre hos gravide kvinder vedrører altid tilfælde, hvor andre lægemidler co-administreres. Da der ikke foreligger tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser af para-aminosalicylsyre hos mennesker, bør para-aminosalicylsyre kun gives til gravide kvinder, hvis der er klart behov for det.

## Amning

Para-aminosalicylsyre udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af para-aminosalicylsyre på det ammede barn.

GRANUPAS må ikke anvendes under amning.

## Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkning af para-aminosalicylsyre på fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Para-aminosalicylsyre påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger vedrører mave-tarmsystemet. Kutane hypersensitivitetsreaktioner var også hyppige, ligesom bivirkninger relateret til nervesystemet.

#### Tabel over bivirkninger

I nedenstående tabel er alle bivirkninger opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ) eller ikke kendt (kan ikke beregnes af forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
<i>Blod og lymfesystem</i>	Meget sjælden	Trombocytopeni, purpura, leukopeni, anæmi, methæmoglobinaemi, agranulocytose
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Sjælden	Hypothyreoidisme*
	Meget sjælden	Hypoglykæmi
<i>Nervesystemet</i>	Meget sjælden	Senesmerter, hovedpine, synsforstyrrelser, perifer neuropati, svimmelhed
	Almindelig	Svimmelhed, vestibulært syndrom
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Almindelig	Abdominalsmarter, opkastning, kvalme, oppustethed, diarré, blød afføring
	Ikke almindelig	Anoreksi
	Sjælden	Malabsorptionssyndrom*, ulcus pepticum, gastrointestinal blødning, ikterus, metalsmag
<i>Lever og galdeveje</i>	Ikke kendt	Hepatitis
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelig	Kutan hypersensitivitet, hududslæt
	Sjælden	Urticaria
<i>Nyrer og urinveje</i>	Meget sjælden	Krystalluri
<i>Undersøgelser</i>	Meget sjælden	Fald i protrombin, cytolyse af levervævet. Forhøjede blodværdier af alkalisk fosfatase og transaminaser, vægttab

\*Se beskrivelsen af udvalgte bivirkninger nedenfor

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

## Hypothyroidism

Hypothyroidism i HIV-smittede patienter er en meget almindelig hændelse og optræder i  $\geq 1/10$  personer, især når PAS administreres med ethionamid/prothionamid.

## Malabsorptionssyndrom

Ved behandling med para-aminosalicylsyre kan der udvikles malabsorptionssyndrom, der dog sædvanligvis ikke er fuldstændigt. Det fuldstændige syndrom består i steatoré, abnorm røntgen af tyndtarmen, villusatrofi, nedsat kolesterol og nedsat D-xylose og jernabsorption. Absorptionen af triglycerider er altid normal.

## Pædiatrisk population

Hos børn forventes bivirkninger af samme hyppighed, art og sværhedsgrad som hos voksne.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det giver mulighed for løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Sundhedspersoner opfordres til at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen erfaring med overdosering hos mennesker. I tilfælde af overdosering anbefales det at monitorere patienten for tegn eller symptomer på bivirkninger og straks indlede en passende symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimycobacterica, stoffer til behandling af tuberkulose, ATC-kode: J04AA01

## Virkningsmekanisme

Aminosalicylsyre virker bakteriostatisk over for *Mycobacterium tuberculosis*. Det hæmmer indsættelsen af bakteriel resistens over for streptomycin og isoniazid.

Para-aminosalicylsyre minder i sin virkningsmekanisme om sulfonamiderne ved at konkurrere med paraaminobenzoesyre (PABA) om dihydropteroat syntetase (DHP), der er et nøgleenzym i biosyntesen af folater. Para-aminosalicylsyre er imidlertid en svag hæmmer af DHP *in vitro*, hvilket gør det sandsynligt, at det kan have et andet mål.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

## Absorption

GRANUPAS er et enteropræparat, hvis syrebestandige coating beskytter det mod nedbrydning i ventriklen og dermed forhindrer dannelse af meta-aminophenol (et kendt hepatotoksisk stof). De små granula er valgt for at undgå den begrænsede udtømming af store partikler fra ventriklen. Under neutrale betingelser som i tyndtarmen eller i neutrale fødemidler opløses den syrebestandige coating inden for 1 minut.

Ved indgivelsen må granulatet derfor kun iblandes i et surt fødemiddel, der beskytter den syrebestandige coating.

Enterocoatingen beskytter granulatet, så absorptionen først begynder, når det forlader ventriklen. De bløde rester af granulat-kornene nedbrydes ikke og kan ses i afføringen.

I en farmakokinetisk undersøgelse med indgivelse af en enkeltdosis (4 g) til raske voksne forsøgspersoner (N=11) var den initiale tid, det tog at opnå en serumkoncentration af aminosalicylsyre på 2 µg/ml, 2 timer med variationsbredde 45 minutter til 24 timer. Mediantiden til maksimum var 6 timer med variationsbredde 1,5 til 24 timer, og det gennemsnitlige maksimum var 20 µg/ml med variationsbredde 9 til 35 µg/ml: En koncentration på 2 µg/ml blev opretholdt i gennemsnitligt otte timer med variationsbredde 5 til 9,5, og en koncentration på 1 µg/ml blev opretholdt i gennemsnitligt 8,8 timer med variationsbredde 6 til 11,5 timer.

### Fordeling

Para-aminosalicylsyre fordeles i en række væv og kropsvæsker, herunder lunger, nyrer, lever og peritonealvæske. Koncentrationen i pleural- og synovialvæske er tilnærmelsesvis den samme som i plasma. Stoffet passerer ikke blod-hjernebarrieren hos patienterne undtagen ved inflammation af meninges, i hvilket tilfælde koncentrationen af para-aminosalicylsyre i cerebrospinalvæsken er ca. 10 til 50 % af plasmakoncentrationen. Det vides ikke, om stoffet passerer placentabarrieren. Små mængder af stoffet fordeles i mælk og galde.

Plasmaproteinbindingen er ca. 50 til 60 %, den kinetiske fordeling har en halveringstid på 0,94 timer, og fordelingsvolumenet er 1,001 l/kg.

### Biotransformation

Para-aminosalicylsyre acetyleres i leveren til den inaktive metabolit N-acetyl-para-aminosalicylsyre, der er uden bakteriostatisk aktivitet. Plasmahalveringstiden for stoffet er ca. en time, og koncentrationen er ikke væsentligt ændret ved hepatisk dysfunktion. Koncentrationerne af metabolitten kan være øget ved nyreinsufficiens.

Hovedmetabolitterne af PAS dannes ved konjugering: med glycin til para-aminosalicylurinsyre (PASU) (op til 25 % af dosis) og med N-acetyl til N-acetylpara-aminosalicylsyre (Ac-PAS) (op til 70 % af dosis). Tilsammen udgør de over 90 % af alle metabolitter af PAS, der findes i urinen.

### Elimination

En enkeltdosisundersøgelse viste en plasmahalveringstid på  $1,62 \pm 0,85$  h af para-aminosalicylsyre, administreret som GRANUPAS.

Para-aminosalicylsyre og dets metabolitter udskilles ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Den kumulative udskillelse af para-aminosalicylsyre efter 24 timer udgør 84 % af en oral dosis på 4 g, 21 % som para-aminosalicylsyre og 63 % som den acetylerede form. Acetyleringsprocessen er ikke genetisk bestemt, som det er tilfældet for isoniazid.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Ikke-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Der foreligger begrænsede data fra en embryoføtal udviklingsundersøgelse hos rotter, som blev indgivet natriumaminosalicylat (3,85 til 385 mg/kg). Knogledefekter blev kun iagttaget ved 77 mg/kg, mens der sås øget fostervægt ved de andre doser. Der iagttoges andre misdannelser, men arten af disse fund kendes ikke nøjagtigt. Den manglende dosis-responsammenhæng tyder på, at resultaterne er uden klinisk relevans, men det må bemærkes, at fundene blev iagttaget ved doser under de påtænkte kliniske doser. Hos kaniner havde natriumaminosalicylat ingen virkninger på den embryoføtale udvikling. De vurderede doser var imidlertid lavere end de påtænkte kliniske doser.

Natriumaminosalicylsyre var ikke mutagent i Ames test, stamme TA 100. I in vitro kulturer af humane lymfocytter sås ikke klastogene virkninger i form af akromatiske brud, kromatid og isokromatid brud eller kromatidtranslokationer ved 153 eller 600 µg/ml, men ved 1 500 og 3 000 µg/ml var der dosisafhængig stigning i kromatidaberrationer. Et *in vivo* genotoksiske studie (micronucleustest) er blevet udført med para-aminosalicylsyre. Resultaterne indikerer, at para-aminosalicylsyre blev anset for ikke at have givet nogen klastogen effekt hos mus behandlet med ikke-toksiske doser (undersøgt 24 timer efter 2 daglige administrationer 312,5 til 1250 mg/kg).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Silica, kolloid  
Dibutylsebacat  
Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 %  
Hypromellose  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Talcum

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Må ikke opbevares over 25° C.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Brevene kan opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer efter anbrud.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Breve af papir/low density polyethylen/aluminiumfolie/primer/low density polyethylen.

Pakningsstørrelse: 30 breve. Der medfølger en kalibreret måleske.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brevet bør ikke bruges, hvis det er svulmet op eller hvis granulatet har mistet sin lysebrune farve og er blevet mørkebrunt eller violet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holland



**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/896/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 07. April 2014.

Dato for seneste fornyelse: 18. december 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidigt.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Ingen

### **• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Ingen

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GRANUPAS, enterogranulat, 4 g  
para-aminosalicylsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 4 g para-aminosalicylsyre

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterogranulat  
30 breve  
Kalibreret måleske

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Må ikke tygges eller knuses.  
Advarsel: Må ikke bruges, hvis brevet er svulmet op, eller hvis granulatet har mistet sin lysebrune farve og er mørkebrunt eller violet.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25° C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/896/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

GRANUPAS, 4g

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

GRANUPAS, enterogranulat, 4g  
para-aminosalicylsyre  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Må ikke tygges eller knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

4 g

**6. ANDET**

Advarsel: Må ikke anvendes, hvis brevet er svulmet op, eller hvis granulatet har mistet sin lysebrune farve og er mørkebrunt eller violet.



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **GRANUPAS, enterogranulat, 4 g** para-aminosalicylsyre

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage GRANUPAS
3. Sådan skal du tage GRANUPAS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

GRANUPAS indeholder para-aminosalicylsyre, der anvendes i kombination med andre lægemidler hos voksne og børn over 28 dage til behandling af tuberkulose i tilfælde af resistens eller intolerans over for andre behandlinger.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage GRANUPAS**

##### **Tag ikke GRANUPAS:**

- hvis du er allergisk over for para-aminosalicylsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i GRANUPAS (angivet i afsnit 6)
- hvis du har en alvorlig nyresygdom.

Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager GRANUPAS.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager GRANUPAS:

- hvis du har leverproblemer eller let til moderat nyresygdom
- hvis du har mavesår
- hvis du er smittet med HIV.

##### **Børn**

GRANUPAS frarådes til nyfødte (under 28 dage gamle).

##### **Brug af anden medicin sammen med GRANUPAS**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager noget af følgende:

- Ethionamid eller andre lægemidler mod tuberkulose
- Vitamin B12
- Digoxin (mod hjertesygdom)

- Diphenhydramin (mod overfølsomhedsreaktioner).
- Tenofovir (til HIV/ hepatitis B infektioner)

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

GRANUPAS anbefales ikke under graviditet og må kun bruges, hvis din læge tilråder det.

Du må ikke amme, mens du tager GRANUPAS. Dette skyldes, at små mængder af lægemidlet kan gå over i modermælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

GRANUPAS forventes ikke at påvirke din evne til at føre køretøj eller betjene maskiner.

Hvis det gør, fortæl det venligst til din læge eller på apoteket.

## **3. Sådan skal du tage GRANUPAS**

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### Voksne:

Den anbefalede dosis til voksne er 1 brev tre gange dagligt, fordelt med 1 brev hver 8. time. Lægen kan finde det nødvendigt at begynde med en lavere dosis for at undgå eventuelle bivirkninger.

Tag ikke mere end 3 breve dagligt. Behandlingstiden er sædvanligvis to år (24 måneder).

- Tilsæt indholdet i brevet til et glas tomat- eller appelsinjuice.
- Drik det med det samme.
- Hvis der er granulat tilbage i glasset, skal du tilsætte mere juice og drikke det med det samme.

### Brug til spædbørn, børn og unge

Dosis til spædbørn, børn og unge vil af lægen blive beregnet ud fra patientens legemsvægt. Den anbefalede daglige totaldosis er 150 mg pr. kg legemsvægt. Den daglige mængde skal gives som to doser, der fordeles over døgnet.

- Brug den medfølgende ske til at måle dosis.
- Måling af dosis:
  - Linjerne på skeen angiver mængden (i milligram para-aminosalicylsyre). Tag den mængde, lægen har ordineret.
  - Hæld granulatet direkte i skeen.
  - Bank skeen let mod bordet, så overfladen af granulatet bliver vandret, og fyld efter om nødvendigt.
- Drys granulatet på æblemos eller yoghurt.
- Få barnet til at spise det med det samme.

### **Brug af lægemidlet**

- Undlad at knuse eller tygge granulatet. Slug granulatet helt. Det er vigtigt, at du ikke opløser, knuser eller tygger granulatet, da det måske ikke vil blive absorberet korrekt og kan give mavesmerter eller maveblødning.
- Brug ikke brevet, hvis det er svulmet op, eller hvis granulatet har mistet sin lysebrune farve.
- Du vil kunne se rester af granulatet i afføringen; dette er normalt.

### **Hvis du har taget for meget GRANUPAS**

Tal med lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvis du har glemt at tage en dosis GRANUPAS**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Vent, til du skal have næste dosis, og tag så den normale dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide om brugen af lægemidlet.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I løbet af de første tre måneder af behandlingen med GRANUPAS skal du være opmærksom på ethvert tegn på overfølsomhedsreaktion (såsom hududslæt, kløende røde pletter på huden, kløe, udslæt, øjne der løber i vand eller klør, tilstoppet næse) eller leverbetændelse (såsom feber, træthed, mørk urin, bleg afføring, mavesmerter, gul hud og øjne). Hvis du kommer ud for nogen af disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 100 behandlede):

- svimmelhed,
- mavesmerter,
- opkastning,
- kvalme,
- oppustethed,
- diarré,
- blød afføring,
- rødme eller hududslæt,
- gang- eller ligevægtsforstyrrelser.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 1 000 behandlede):

- nedsat appetit (anoreksi).

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 000 behandlede):

- problemer med skjoldbruskkirtlen\*,
- nedsat evne til at optage næringsstoffer fra føden,
- mavesår,
- tarmlødning,
- gulfarvning af hud eller øjne,
- metalsmag,
- kløende udslæt.

(\*) hos personer, der også er smittet med HIV og har problemer med skjoldbruskkirtlen specielt en underaktiv skjoldbruskkirtel eller som har lave niveauer af skjoldbruskkirtlens hormoner, er det en meget almindelig bivirkning, der kan påvirke mere end 1 af 10 personer. En regelmæssig overvågning af skjoldbruskkirtlens funktion er indiceret hos personer, som lever med HIV.

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 10 000 behandlede):

- nedsat antal blodplader,
- røde pletter på huden,
- nedsat antal hvide blodlegemer,
- nedsat antal røde blodlegemer,
- reduktion af de røde blodlegemers evne til at frigive ilt,
- lavt blodsukker,
- senesmerter, hovedpine,
- synsforstyrrelser,
- nervebeskadigelse i hænder og fødder,
- svimmelhed,
- krystaller i urinen.

- forlænget blødningstid,
- destruktion af leverceller,
- forhøjede leverenzymmer,
- vægttab,

Ikke kendt bivirkninger (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- hepatitis

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan desuden indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du medvirke til at skaffe flere oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevares lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og på brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25° C. Brevene kan opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer, efter at de er åbnet.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at brevene er opsvulmede, eller hvis granulatet er mørkebrunt eller violet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, eller toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **GRANUPAS indeholder:**

Det aktive stof er para-aminosalicylsyre.

Hvert brev enterogranulat indeholder 4 g para-aminosalicylsyre.

De øvrige indholdsstoffer er kolloid silica, methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 %, hypromellose, mikrokrySTALLinsk cellulose, talcum.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Lægemidlet er et lysebrunt enterogranulat i breve.

Hver karton indeholder 30 breve. Der medfølger en kalibreret måleske.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holland

### **Fremstiller**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**България**

Lucane Pharma  
Тел.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Česká republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Deutschland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Eesti**

FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Ελλάδα**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750

**Lietuva**

FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Magyarország**

Lucane Pharma  
Tel.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Malta**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Nederland**

Eurocept International BV  
Tel: +31 35 528 39 57  
[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Österreich**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**

Lucane Pharma  
Tel.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**România**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**

FrostPharma AB

Sími: +46 824 36 60

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Latvija**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenská republika**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB

Puh/Tel: +46 824 36 60

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**United Kingdom**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Denne indlægsseddel blev senest ændret i**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre hjemmesider om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.