

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GRANUPAS 4 g magensaftresistentes Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 4 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Granulat

Die Granulatkörner sind gebrochen weiß/hellbraun und haben einen Durchmesser von jeweils etwa 1,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

GRANUPAS wird als Teil eines angemessenen Kombinationsregimes zur Behandlung multiresistenter Tuberkulose bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Verträglichkeit nicht anders zusammengesetzt sein kann.

Offizielle Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

4 g (ein Beutel) dreimal täglich.

Der empfohlene Zeitplan ist 4 g alle 8 Stunden. GRANUPAS kann zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Die Tageshöchstdosis beträgt 12 g. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 24 Monate.

Desensibilierung

Eine Desensibilierung kann erfolgen, indem mit 10 mg 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (PAS), gegeben als Einzeldosis, begonnen wird. Die Dosierung wird alle 2 Tage verdoppelt, bis insgesamt 1 Gramm erreicht wird. Danach wird die Dosierung aufgeteilt, um dem regulären Anwendungsplan zu folgen. Wenn es zu einem leichten Temperaturanstieg oder einer Hautreaktion kommt, muss die Dosiserhöhung eine Stufe zurückgesetzt oder einen Zyklus lang ausgesetzt werden. Reaktionen sind nach einer Gesamtdosis von 1,5 g selten.

Kinder und Jugendliche

Das optimale Dosierungsregime ist bei Kindern ungeklärt. Begrenzte pharmakokinetische Daten weisen darauf hin, dass kein wesentlicher Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern besteht.

Für Kleinkinder, Kinder und Jugendliche wird die Dosierung an das Gewicht des Patienten auf 150 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf zwei Gaben, angepasst. Ein Dosierlöffel ist beigelegt, um kleine Dosierungen unter 4 g für kleine Kinder abzumessen.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von GRANUPAS bei Neugeborenen wurden nicht ermittelt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Der Inhalt des Beutels sollte in ein Glas Orangen- oder Tomatensaft gegeben werden. Er löst sich nicht auf. Aber ein Umrühren des Safts im Glas hilft, das Granulat in der Schwebe zu halten, wenn es absinkt. Das Glas sollte in einem Zug ausgetrunken werden, wobei sichergestellt werden sollte, dass kein Granulat im Glas zurückbleibt. Bleibt Granulat am Boden des Glases haften, sollte dies unverzüglich nach Hinzugeben einer kleinen Menge Flüssigkeit eingenommen werden. Kleinere Dosen bei Kindern sollten mithilfe des Dosierlöffels abgemessen und auf Apfelmus oder Joghurt gestreut gegeben werden.

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach dem Vermischen mit dem Orangensaft, Tomatensaft, Apfelmus oder Joghurt eingenommen werden, solange das Granulat intakt ist.

Das Granulat sollte weder zerbrochen noch zerkaut werden, da dies die gastroresistente Beschichtung beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Nierenerkrankung. Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung sollte GRANUPAS nicht gegeben werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung akkumuliert der inaktive Acetyl Metabolit von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Da die Metaboliten von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure weitgehend über glomeruläre Filtration ausgeschieden werden, ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Magengeschwür

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure sollte bei Patienten mit peptischem Ulkus mit Vorsicht angewendet werden.

Beeinträchtigung der Leber

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure sollte bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Lebertoxizität

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure kann zu Hepatitis führen. Die ersten Symptome treten üblicherweise innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Therapie auf, wobei Ausschlag die häufigste unerwünschte Wirkung ist, gefolgt von Fieber und wesentlich weniger häufig gastrointestinalen Störungen wie Anorexie, Übelkeit und Diarrhö. Die Behandlung sollte in diesem Fall unverzüglich beendet werden.

Überempfindlichkeit

Der Patient muss während der ersten drei Monate der Therapie sorgfältig überwacht werden und die Behandlung bei den ersten Anzeichen von Ausschlag, Fieber oder anderen Vorsymptomen einer Unverträglichkeit unverzüglich beendet werden.

Für Dosisanpassungen zur Desensibilisierung siehe Abschnitt 4.2.

Hypothyreoidismus bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure kann mit einem erhöhten Risiko von Hypothyreoidismus bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten verbunden sein. Bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten ist daher die Schilddrüsenfunktion vor Aufnahme der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren, insbesondere, wenn 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure zusammen mit Ethionamid/Prothionamid verabreicht wird.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Hüllen der Granulatkörner im Stuhl zu sehen sein können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ergebnisse aus der Literatur weisen auf Folgendes hin:

Vitamin B12

Die Vitamin-B12-Resorption kann durch 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure reduziert werden, wobei es bei Vitamin-B12-Mangel zu klinisch signifikanten Erythrozytenanomalien kommen kann. Bei Patienten, die länger als einen Monat die Therapie erhalten, sollte eine Vitamin-B12-Erhaltungstherapie in Erwägung gezogen werden.

Digoxin

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure kann die gastrointestinale Resorption von Digoxin senken, indem es die Resorptionsfunktion der Darmzellen hemmt. Bei gleichzeitiger Behandlung sollten die Digoxin-Spiegel im Serum überwacht werden.

Ethionamid

Die gleichzeitige Anwendung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure und Ethionamid kann die unerwünschten Wirkungen von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure verstärken, vor allem die gastrointestinalen Wirkungen, einschließlich Gelbsucht, Hepatitis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Anorexie. Ethionamid sollte abgesetzt werden, wenn diese Wirkungen signifikant sind.

Diphenylhydramin

Dieses Arzneimittel senkt die gastrointestinale Resorption von Paraaminosalicylsäure und sollte nicht gleichzeitig gegeben werden.

Antiretrovirale Mittel

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Patienten mit HIV-Infektion, die antiretrovirale Arzneimittel und Paraaminosalicylsäure anwendeten, durchgeführt. Angesichts des

Stoffwechselwegs von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure sind keine signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine gewisse Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von GRANUPAS während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Berichte aus der Literatur zu 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure bei Schwangeren berichten immer über die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel. Da keine angemessenen und gut kontrollierten Studien zu 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure beim Menschen vorliegen, sollte 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure Schwangeren nur gegeben werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

GRANUPAS soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegt keine Evidenz zur Wirkung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen das Verdauungssystem. Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sowie Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Nervensystem waren ebenfalls häufig.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Alle Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Organsystemklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Sehr selten	Thrombozytopenie, Purpura, Leukopenie, Anämie, Methämoglobinämie, Agranulozytose
<i>Stoffwechsel- und</i>	Selten	Hypothyreoidismus*

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Ernährungsstörungen</i>	Sehr selten	Hypoglykämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Sehr selten	Sehnenbeschwerden, Kopfschmerzen, Sehstörungen, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl
	Häufig	Benommenheit, Vestibular-Syndrom
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Abdominalschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Blähungen, Diarrhöe, weicher Stuhl
	Gelegentlich	Anorexie
	Selten	Malabsorptionssyndrom*, peptisches Ulkus, gastrointestinale Blutung, Gelbsucht, metallischer Geschmack
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Hautallergie, Hautausschlag
	Selten	Urtikaria
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Sehr selten	Kristallurie
<i>Untersuchungen</i>	Sehr selten	Erniedrigte Prothrombinspiegel, Leberzellschaden. Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen im Blut. Gewichtsverlust

*Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen im Folgenden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypothyreoidismus

Hypothyreoidismus ist bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten eine sehr häufige Nebenwirkung, die bei $\geq 1/10$ Patienten auftritt, insbesondere, wenn 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure zusammen mit Ethionamid/Prothionamid verabreicht wird.

Malabsorptionssyndrom

Ein Malabsorptionssyndrom kann sich bei Patienten unter 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure entwickeln, ist allerdings üblicherweise nicht vollständig. Das vollständige Syndrom beinhaltet Steatorrhö, abnorme Darstellung des Dünndarms bei Röntgenkontrastuntersuchungen, Zottenatrophie, erniedrigtes Cholesterin, erniedrigte D-Xylose- und Eisen-Resorption. Die Triglyzeridresorption ist immer normal.

Kinder und Jugendliche

Es ist zu erwarten, dass die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen wie bei Erwachsenen sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit einer Überdosis beim Menschen. Im Falle einer Überdosis wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu untersuchen und unverzüglich eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, Aminosalicylsäure und Derivate

ATC-Code: J04AA01

Wirkmechanismus

Aminosalicylsäure wirkt bakteriostatisch gegen *Mycobacterium tuberculosis*. Es hemmt das Entstehen bakterieller Resistenz gegenüber Streptomycin und Isoniazid.

Der Wirkmechanismus von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure ist jenem von Sulfonamiden ähnlich. Es konkurriert mit der para-Aminobenzoensäure (PABA) kompetitiv um die Dihydropteroat-Synthase (DHP), ein Schlüsselenzym der Biosynthese von Folaten. Allerdings scheint 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure *in vitro* ein schwacher DHP-Hemmer zu sein, was die Möglichkeit aufwirft, dass es ein anderes Ziel hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

GRANUPAS ist eine magensaftresistente Zubereitung, d. h. die säureresistente Beschichtung der Granulatkörner schützt vor dem Abbau des Granulats im Magen. Somit verhindert es die Bildung von Meta-Aminophenol (ein bekanntes Hepatotoxin). Die kleinen Granulatkörner sind so beschaffen, dass sie sich der Störung der Entleerung des Magens großer Partikel entziehen. Unter neutralen Bedingungen, wie etwa im Dünndarm oder bei neutralen Nahrungsmitteln, löst sich die säureresistente Beschichtung innerhalb einer Minute auf.

Um die säureresistente Beschichtung zu schützen, muss dafür gesorgt werden, dass die Anwendung der Dosis in einem saurehaltigen Nahrungsmittel erfolgt.

Da das Granulat durch eine magensaftresistente Beschichtung geschützt wird, beginnt die Resorption erst, wenn es den Magen verlässt. Die weichen Hüllen der Granulatkörner bleiben zurück und können im Stuhl zu sehen sein.

In einer pharmakokinetischen Studie zu Einzeldosen (4 Gramm) bei gesunden erwachsenen Freiwilligen (N=11) dauerte es bis zum Eintreten eines Aminosalicylsäure-Spiegels im Serum von 2 µg/ml 2 Stunden mit einem Bereich von 45 Minuten bis 24 Stunden. Die mittlere Zeit bis zum Höhepunkt betrug 6 Stunden mit einem Bereich von 1,5 bis 24 Stunden. Die mittlere Spitzenkonzentration betrug 20 µg/ml mit einem Bereich von 9 bis 35 µg/ml: ein Spiegel von 2 µg/ml wurde über durchschnittlich 8 Stunden mit einem Bereich von 5 bis 9,5 Stunden aufrechterhalten; ein Spiegel von 1 µg/ml wurde über durchschnittlich 8,8 Stunden mit einem Bereich von 6 bis 11,5 Stunden aufrechterhalten.

Verteilung

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure wird in verschiedene Gewebe und Flüssigkeiten, einschließlich der Lungen, der Nieren, der Leber und der Peritonealflüssigkeit, verteilt. Die Konzentrationen in der Pleura- oder Synovialflüssigkeit entsprechen in etwa jener im Plasma. Der Wirkstoff passiert die Blut-Hirn-Schranke bei Patienten nur, wenn die Hirnhäute entzündet sind, und die Konzentration der 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure in der Zerebrospinalflüssigkeit 10 bis 50 % der Plasmakonzentration

beträgt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff die Plazentaschranke passiert. Kleine Mengen dieses Wirkstoffs werden in die Muttermilch und das Gallensekret verteilt.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 50 bis 60 %. Die kinetische Verteilung hat eine Halbwertszeit von 0,94 Stunden und ein Verteilungsvolumen von 1,001 L/kg.

Biotransformation

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure wird in der Leber acetyliert und in den inaktiven Metaboliten, N-Acetyl-4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, umgewandelt, der keine bakteriostatische Wirkung hat. Die Plasmahalbwertszeit des inaktiven Metaboliten beträgt 1 Stunde. Seine Konzentration ändert sich bei hepatischer Dysfunktion nicht wesentlich, in Fällen von Nierenversagen kann sie erhöht sein.

Die wichtigsten Metaboliten von PAS werden durch Konjugation gebildet: zu Glyzin in Paraaminosalicylharnsäure (PASU) in einer Menge von bis zu 25 % der Dosis und zu N-Acetyl in N-Acetyl-4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (Ac-PAS) in einer Menge bis zu 70 % der Dosis. Zusammen bilden sie mehr als 90 % der Metaboliten insgesamt von PAS im Urin.

Elimination

In einer Studie zu Einzeldosen betrug die Halbwertszeit von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, angewendet als GRANUPAS, $1,62 \pm 0,85$ h.

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure und ihre Metaboliten werden über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die kumulative Ausscheidung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure nach 24 Stunden beträgt 84 % einer oralen Dosis von 4 g, davon 21 % als 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure und 63 % als acetylierte Form. Der Acetylierungsprozess ist nicht genetisch determiniert wie dies etwa bei Isoniazid der Fall ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität nach wiederholten Dosen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die verfügbaren Daten aus einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten, bei der die Tiere Natrium-Aminosalicylat (3,85 bis 385 mg/kg) erhielten, waren begrenzt. Knochendefekte wurden nur bei 77 mg/kg beobachtet und bei den anderen Dosen wurde ein erhöhtes Fetusgewicht festgestellt. Es wurden außerdem andere Missbildungen beobachtet. Allerdings ist die genaue Beschaffenheit dieser Befunde unbekannt. Das Fehlen einer Dosis-Wirkungsbeziehung weist darauf hin, dass die Befunde keine klinische Relevanz haben. Jedoch wird angemerkt, dass die Befunde bei Dosen unterhalb der vorgeschlagenen klinischen Dosis beobachtet wurden. Bei Kaninchen hatte Natrium-Aminosalicylat keine Wirkung auf die embryofetale Entwicklung. Allerdings lagen die untersuchten Dosen unterhalb der vorgeschlagenen klinischen Dosis.

Natrium-Aminosalicylsäure war im Ames-Test Stamm TA 100 nicht mutagen. In menschlichen Lymphozytkulturen wurden *in vitro* keine klastogenen Wirkungen in Form von achromatischen, Chromatid, isochromatischen Chromatidenbrüchen oder Chromatid-Translokationen bei 153 oder 600 µg/ml beobachtet. Bei 1500 und 3000 µg/ml bestand jedoch ein dosisbedingter Anstieg bei den Chromatidenaberrationen. Eine *in-vivo*-Studie zur Genotoxizität (Mikronukleus-Test) wurde mit 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure durchgeführt. Anhand der Ergebnisse ist davon auszugehen, dass 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure bei Mäusen, die mit nicht-toxischen Dosisstärken behandelt wurden (untersucht 24 Stunden nach zweimal täglicher Verabreichung von 312,5 bis 1250 mg/kg), keinen klastogenen Effekt hervorgerufen hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Dibutyldecandioat
Methacrylsäure – Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 %
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Die Beutel können nach dem ersten Öffnen bei unter 25°C bis zu 24 Stunden gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Papier/Polyethylen niedriger Dichte/Aluminiumfolie/Grundierung/Polyethylen niedriger Dichte.

Packungsgröße: 30 Beutel. Ein kalibrierter Messlöffel ist beigelegt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Beutel sollte nicht verwendet werden, wenn er aufgebläht ist oder wenn das Granulat seine hellbraune Farbe verloren hat und dunkelbraun oder violett wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/896/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. April 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Lucane Pharma,
172 rue de Charonne
75011 Paris
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Keine

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Keine

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GRANUPAS 4 g magensaftresistentes Granulat
4-Amino-2-hydroxybenzoesäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 4 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Magensaftresistentes Granulat
30 Beutel
Kalibrierter Messlöffel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nicht zerkaugen oder zerbrechen.
Warnhinweis: Nicht anwenden, wenn der Beutel aufgequollen ist oder das Granulat seine hellbraune Farbe verloren und sich dunkelbraun oder violett verfärbt hat.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eurocept International BV
Tragans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/896/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

GRANUPAS 4 g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

GRANUPAS 4 g magensaftresistentes Granulat
4-Amino-2-hydroxybenzoesäure Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht zerkauen oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 g

6. WEITERE ANGABEN

Warnhinweis: Nicht anwenden, wenn der Beutel aufgequollen ist oder das Granulat seine hellbraune Farbe verloren und sich dunkelbraun oder violett verfärbt hat.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

GRANUPAS 4 g magensaftresistentes Granulat

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist GRANUPAS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von GRANUPAS beachten?
3. Wie ist GRANUPAS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GRANUPAS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist GRANUPAS und wofür wird es angewendet?

GRANUPAS enthält 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, die bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 28 Tagen in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung resistenter Tuberkulose in Fällen von Resistenz oder Unverträglichkeit anderer Behandlungen angewendet wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von GRANUPAS beachten?

GRANUPAS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer schwerer Nierenerkrankung leiden.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von GRANUPAS mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie GRANUPAS einnehmen,

- wenn Sie Leberprobleme haben oder an einer leichten oder mittelschweren Nierenerkrankung leiden.
- wenn Sie ein Magengeschwür haben.
- wenn Sie mit HIV infiziert sind.

Kinder

Die Anwendung von GRANUPAS wird bei Neugeborenen (jünger als 28 Tage) nicht empfohlen.

Einnahme von GRANUPAS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Es ist besonders wichtig, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Antituberkulotika oder Ethionamid (andere Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose)
- Vitamin B12
- Digoxin (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- Diphenylhydramin (zur Behandlung allergischer Reaktionen)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Einnahme von GRANUPAS ist während der Schwangerschaft nicht empfohlen und sollte nur auf Anweisung Ihres Arztes erfolgen.

Sie dürfen während der Einnahme von GRANUPAS nicht stillen, da kleine Mengen des Arzneimittels in die Muttermilch übergehen können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass GRANUPAS Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen und Maschinen zu bedienen beeinträchtigt.

Sollte dies dennoch der Fall sein, melden Sie es bitte Ihrem Arzt oder Apotheker.

3. Wie ist GRANUPAS einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 1 Beutel dreimal täglich, wobei alle 8 Stunden der Inhalt 1 Beutels eingenommen werden sollte. Ihr Arzt muss bei Ihnen eventuell mit einer niedrigeren Dosis beginnen, um möglichen Nebenwirkungen vorzubeugen.

Nehmen Sie nicht mehr als 3 Beutel pro Tag ein. Die Behandlung erfolgt üblicherweise über zwei Jahre (24 Monate).

- Geben Sie den Beutelinhalt in ein Glas Tomaten- oder Orangensaft.
- Trinken Sie das Glas unverzüglich aus.
- Wenn Granulat im Glas zurückbleibt, geben Sie noch etwas Saft hinzu und trinken Sie das Glas unverzüglich aus.

Anwendung bei Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

Die Dosis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen wird von Ihrem Arzt anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Die empfohlene Gesamtdosis pro Tag beträgt 150 mg pro kg Körpergewicht. Die täglich einzunehmende Menge wird auf zwei Dosen aufgeteilt, die über den Tag verteilt werden.

- Verwenden Sie den Löffel, der dem Arzneimittel beiliegt, um die Dosis abzumessen.
- Zum Abmessen der Dosis:
 - Die Linien in der Löffelschale zeigen die Menge in Milligramm 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure an. Verwenden Sie die korrekte Menge, wie von Ihrem Arzt verordnet.
 - Geben Sie das Granulat direkt auf den Löffel.
 - Tippen Sie mit dem Löffel einmal auf einen Tisch, damit das Granulat eine horizontale Oberfläche bildet, und füllen Sie Granulat nach, falls erforderlich.
- Streuen Sie das Granulat auf Apfelsmus oder Joghurt.
- Sorgen Sie dafür, dass Ihr Kind es unverzüglich isst.

Einnahme des Arzneimittels

- Das Granulat nicht zerbrechen oder zerkauen. Schlucken Sie das Granulat im Ganzen. Es ist wichtig, dass Sie das Granulat nicht auflösen, zerkleinern oder zerkauen, da es sonst möglicherweise nicht richtig aufgenommen wird und Magenschmerzen oder Blutungen verursachen kann.
- Nicht anwenden, wenn der Beutel aufgequollen ist oder das Granulat seine hellbraune Farbe verloren hat.
- Eventuell sehen Sie die Hüllen der Granulatkörner in Ihrem Stuhl. Das ist normal.

Wenn Sie eine größere Menge von GRANUPAS eingenommen haben, als Sie sollten
Sprechen Sie mit einem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von GRANUPAS vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Warten Sie, bis die nächste Dosis fällig ist, und nehmen Sie dann Ihre normale Dosis ein. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während der ersten 3 Monate Ihrer Behandlung mit GRANUPAS müssen Sie auf alle Anzeichen einer allergischen Reaktion (z.B. Hautausschlag, juckende rote Flecken auf der Haut, Juckreiz, Ausschlag, wässrige oder juckende Augen oder verstopfte Nase) oder Hepatitis (z.B. Fieber, Müdigkeit, dunkler Urin, heller Stuhl, Bauchschmerzen, gelbe Haut und Augen) achten. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich bemerken, müssen Sie sich sofort an Ihren Arzt wenden.

Häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 100 Menschen betreffen):

- Benommenheit,
- Magenschmerzen (Abdominalschmerzen),
- Erbrechen, Übelkeit,
- Blähungen,
- Durchfall,
- weicher Stuhl,
- Hautrötung oder Ausschlag,
- Gang- und Gleichgewichtsstörungen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 1.000 Menschen betreffen):

- Appetitlosigkeit (Anorexie)

Seltene Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10.000 Menschen betreffen):

- Schilddrüsenprobleme*,
- verminderte Fähigkeit zur Aufnahme von Nährstoffen aus der Nahrung,
- Entsehen eines Geschwürs (Ulkus),
- Darmblutungen,
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht),
- metallischer Geschmack,
- juckender Ausschlag.

(*) bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten sind Schilddrüsenprobleme und insbesondere eine Schilddrüsenunterfunktion oder ein niedriger Schilddrüsenhormonspiegel eine sehr häufig auftretende

Nebenwirkung, die bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten kann. Eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion ist für alle Menschen, die an HIV leiden, erforderlich.

Sehr seltene Nebenwirkungen (können weniger als 1 von 10.000 Menschen betreffen):

- verminderte Zahl der Blutplättchen,
- rote Punkte auf der Haut,
- Reduzierung der Anzahl der weißen Blutkörperchen,
- Reduzierung der Anzahl der roten Blutkörperchen,
- Verringerung der Fähigkeit der roten Blutkörperchen, Sauerstoff freizusetzen.
- niedrige Blutzuckerspiegel,
- Sehnenbeschwerden,
- Kopfschmerzen,
- Sehstörungen,
- Nervenschaden in den Händen und Füßen,
- Schwindelgefühl,
- Kristalle im Urin.
- verlängerte Blutungszeit,
- Zerstörung von Leberzellen
- erhöhte Leberenzyme,
- Gewichtsverlust,

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatitis

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist GRANUPAS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Beutel nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern. Die Beutel können nach dem Öffnen bei unter 25°C bis zu 24 Stunden gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: der Beutel ist aufgequollen oder das Granulat dunkelbraun oder violett verfärbt hat.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was GRANUPAS enthält

Der Wirkstoff ist: 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure.

Jeder Beutel magensaftresistentes Granulat enthält 4 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure.

Die sonstigen Bestandteile sind: kolloidales Siliciumdioxid, Dibutylsebacat, Methacrylsäure – Äthylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 %, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Talkum.

Wie GRANUPAS aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel ist als hellbraunes magensaftresistentes Granulat in Beuteln erhältlich.

Jede Packung enthält 30 Beutel. Ein kalibrierter Messlöffel ist beigelegt.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

die Niederlande

Hersteller

Lucane Pharma,

172 rue de Charonne

75011 Paris

Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Lietuva

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

България

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

Tel.: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Danmark

Medical Need Europe AB

Tlf: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Malta

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Nederland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Eesti

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Norge

Medical Need Europe AB

Tlf: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

France

Lucane Pharma
Tél: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Hrvatska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Ísland

Medical Need Europe AB
Sími: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Italia

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Latvija

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Österreich

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
Tel.: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Portugal

Overpharma
Tel: +351 214 307 760
info@overpharma.pt

România

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB
Puh/Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

United Kingdom

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.
Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.