

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GRANUPAS 4 g maagsapresistent granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 4 g para-aminosalicylzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistent granulaat

De granulaatkorrels zijn klein, gebroken wit/lichtbruin van kleur en hebben een doorsnede van ongeveer 1,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

GRANUPAS is geïndiceerd voor gebruik als onderdeel van een geschikt combinatieregime voor multiresistente tuberculose bij volwassenen en pediatrische patiënten van 28 dagen of ouder, wanneer om redenen van resistentie of verdraagbaarheid geen ander effectief behandelingsregime kan worden samengesteld.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

4 g (één zakje) driemaal daags.

Het aanbevolen schema is 4 g om de 8 uur. GRANUPAS kan met voedsel worden ingenomen.

De maximale dagelijkse dosis is 12 g. De gebruikelijke behandelingsduur is 24 maanden.

Desensibilisatie

Desensibilisatie kan worden bereikt door te beginnen met 10 mg para-aminosalicylzuur (PAS) als enkelvoudige dosis. De dosis wordt elke twee dagen verdubbeld, totdat een totaal van 1 gram is bereikt. Daarna wordt de dosis verdeeld en wordt het reguliere toedieningsschema gevolgd. Indien een lichte temperatuursverhoging of huidreactie optreedt, moet de dosis één stapje worden verlaagd of moet de voortgang één cyclus worden opgehouden. Na een totale dosis van 1,5 g zijn gevoeligheidsreacties zeldzaam.

Pediatrische patiënten

Onzeker is wat het optimale doseringsregime bij kinderen is. De beperkte farmacokinetische gegevens wijzen niet op een substantieel verschil tussen volwassenen en kinderen.

Voor zuigelingen, kinderen en jongeren tot 18 jaar is de dosering afhankelijk van het gewicht van de patiënt en gelijk aan 150 mg/kg per dag, verdeeld over twee innames. Er wordt een doseerlepel meegeleverd om kleine doses van minder dan 4 g af te meten voor jonge kinderen.

De veiligheid en werkzaamheid van GRANUPAS bij pasgeborenen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De inhoud van het zakje moet worden toegevoegd aan een glas sinaasappelsap of tomatensap. De inhoud zal niet oplossen, maar als het granulaat naar de bodem zinkt, kan er weer een suspensie van gemaakt worden door het sap in het glas rond te draaien. Het sap moet onmiddellijk worden opgedronken om ervoor te zorgen dat er geen granulaat in het glas achterblijft. Op de bodem van het glas achtergebleven granulaat dient onmiddellijk te worden opgedronken door toevoeging van een kleine hoeveelheid vloeistof. Kleinere doses voor kinderen moeten met de doseerlepel worden afgemeten en worden gegeven door het granulaat over appelmoes of yoghurt te strooien.

Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden doorgeslikt nadat het is vermengd met sinaasappelsap, tomatensap, appelmoes of yoghurt. Daarbij moet het granulaat heel blijven.

De granulaatkorrels mogen niet worden geplet of gekauwd, omdat dit de maagsapresistente laag aantast.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Ernstige nierziekte. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis mogen geen para-aminosalicylzuur ontvangen. Patiënten met een ernstige nierziekte hopen de inactieve acetylmetabooliet van para-aminosalicylzuur op.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lichte tot matige nierfunctiestoornis

Aangezien de metaboolieten van para-aminosalicylzuur grotendeels worden uitgescheiden door glomerulaire filtratie, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.3).

Maagzweer

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van para-aminosalicylzuur bij patiënten met een ulcus pepticum.

Leverfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van para-aminosalicylzuur bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Levertoxiciteit

Para-aminosalicylzuur kan hepatitis veroorzaken. De eerste symptomen doen zich doorgaans binnen drie maanden na aanvang van de behandeling voor met als vaakst voorkomende bijwerking huiduitslag, gevolgd door koorts en veel minder vaak door gastro-intestinale stoornissen zoals anorexia, misselijkheid of diarree. De behandeling moet in dit geval onmiddellijk worden stopgezet.

Overgevoeligheden

De patiënt moet in de eerste drie maanden van de therapie zorgvuldig worden gecontroleerd en de behandeling moet bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, koorts of andere waarschuwendende tekenen van intolerantie onmiddellijk worden stopgezet.

Zie rubriek 4.2 voor aanpassing van de dosering ten behoeve van desensibilisatie.

Hypothyreoïdie bij patiënten met een co-infectie met hiv

Para-aminosalicylzuur kan geassocieerd zijn met een verhoogd risico op hypothyreoïdie bij patiënten met een co-infectie met hiv. Bij patiënten met een co-infectie met hiv moet de schildklierwerking gemonitord worden alvorens de behandeling te starten en regelmatig tijdens de behandeling, in het bijzonder als para-aminosalicylzuur gelijktijdig wordt toegediend met ethionamide/prothionamide.

Patiënten moet worden verteld dat het skelet van de granulaatkorrels in de ontlasting zichtbaar kan zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Resultaten uit de literatuur wijzen op het volgende:

Vitamine B12

De absorptie van vitamine B12 kan door para-aminosalicylzuur worden verlaagd, waarbij zich na depletie klinisch significante erythrocytenafwijkingen kunnen ontwikkelen; overwogen moet worden om patiënten die een behandeling van meer dan één maand ondergaan, een onderhoudsdosis vitamine B12 te geven.

Digoxine

Para-aminosalicylzuur kan de gastro-intestinale absorptie van digoxine verlagen, doordat het de absorptiefunctie van darmcellen remt. Bij patiënten die gelijktijdig een andere behandeling ondergaan, moeten regelmatig de digoxinespiegels in het serum worden gecontroleerd.

Ethionamide

Gelijktijdig gebruik van para-aminosalicylzuur en ethionamide kan bijwerkingen van para-aminosalicylzuur versterken, vooral de maag-darmstelselaandoeningen, waaronder geelzucht, hepatitis, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn of anorexia. Het gebruik van ethionamide moet worden stopgezet als deze effecten aanzienlijk zijn.

Difenyldramine

Dit geneesmiddel verlaagt de gastro-intestinale absorptie van para-aminosalicylzuur en mag niet gelijktijdig worden toegediend.

Antiretrovirale middelen

Er zijn geen onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij patiënten met hiv die antiretrovirale middelen en para-aminosalicylzuur gebruiken. Gezien de metabole route van para-aminosalicylzuur, worden geen geneesmiddeleninteracties van betekenis verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van para-aminosalicylzuur bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is enige reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

GRANUPAS wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

In literatuur over para-aminosalicylzuur bij zwangere vrouwen wordt altijd gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen gemeld. Omdat er geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar para-aminosalicylzuur zijn uitgevoerd bij de mens, mag para-aminosalicylzuur alleen aan zwangere vrouwen worden gegeven indien dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Para-aminosalicylzuur wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van para-aminosalicylzuur op pasgeborenen/zuigelingen.

GRANUPAS mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van para-aminosalicylzuur op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Para-aminosalicylzuur heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen betreffen maag-darmstelselaandoeningen. Cutane overgevoeligheidsreacties kwamen ook vaak voor, net als bijwerkingen betreffende het zenuwstelsel.

Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

Alle bijwerkingen zijn in de onderstaande lijst gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|---|-------------------|--|
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i> | Zeer zelden | trombocytopenie, purpura, leukopenie, anemie, methemoglobinemie, agranulocytose |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Zelden | hypothyreoïdie* |
| | Zeer zelden | hypoglykemie |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | Zeer zelden | pijn in de pezen, hoofdpijn, afwijkingen in het gezichtsvermogen, perifere neuropathie, duizeligheid |
| | Vaak | draaierigheid, vestibulair syndroom |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | Vaak | buikpijn, braken, misselijkheid, opgezette buik, diarree, zachte ontlasting |
| | Soms | anorexia |

| | | |
|---------------------------------------|-------------|---|
| | Zelden | Malabsorptiesyndroom*, ulcus pepticum, maag-darmbloeding, geelzucht, metaalsmaak |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | Niet bekend | Hepatitis |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | Vaak | cutane overgevoeligheid, huiduitslag |
| | Zelden | urticaria |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | Zeer zelden | kristalurie |
| <i>Onderzoeken</i> | Zeer zelden | verlaagde protrombinespiegel, hepatocytolyse, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, transaminasen, gewichtsverlies |

* zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie bij patiënten met een co-infectie met hiv komt vaak voor en treedt op bij $\geq 1/10$ patiënten, in het bijzonder als para-aminosalicylzuur wordt toegediend met ethionamide/prothionamide.

Malabsorptiesyndroom

Patiënten die para-aminosalicylzuur gebruiken, kunnen een malabsorptiesyndroom ontwikkelen, maar dit is doorgaans niet volledig. Het volledige syndroom brengt ook steatorroe, een abnormaal klein darmpatroon op röntgenfoto's, villusatrofie, verlaagd cholesterol en verminderde D-xylose- en ijzerabsorptie met zich mee. De absorptie van triglyceriden is altijd normaal.

Pediatrische patiënten

Er wordt verwacht dat de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen hetzelfde zijn als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld bij mensen. In het geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te monitoren voor eventuele signalen en symptomen van bijwerkingen en dat gepaste symptomatische behandeling onmiddellijk gestart wordt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycobacteriële middelen, geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose, ATC-code: J04AA01

Werkingsmechanisme

Aminosalicylzuur is bacteriostatisch tegen *Mycobacterium tuberculosis*. Het remt het begin van bacteriële resistentie tegen streptomycine en isoniazide.

Het werkingsmechanisme van para-aminosalicylzuur lijkt op dat van sulfonamiden, doordat met para-aminobenzoëzuur (PABA) wordt gewedijverd om dihydropteroaat-synthetase (DHP), een belangrijk enzym in de biosynthese van folaten. Para-aminosalicylzuur blijkt echter een zwakke remmer van DHP te zijn *in vitro*, wat de kans vergroot dat het een ander doelwit heeft.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

GRANUPAS is een maagsapresistent preparaat. De zuurbestendige omhulling van het granulaat beschermt dus tegen afbraak in de maag en voorkomt zo de vorming van meta-aminofenol (een bekend hepatotoxine). De kleine granulaatkorreltjes zijn zo gemaakt dat ze zich aan de beperking wat betreft grote partikels bij lediging van de maag onttrekken. Onder neutrale omstandigheden, zoals die te vinden zijn in de dunne darm of in neutrale voedingsmiddelen, wordt de zuurbestendige omhulling binnen één minuut opgelost.

Bij de toediening van dit granulaat moet ervoor worden gezorgd dat de zuurbestendige omhulling wordt beschermd door het granulaat tijdens de toediening van de dosis in een zure vloeistof te houden.

Omdat de granulaatkorrels met een maagsapresistente laag bedekt zijn, begint de absorptie pas wanneer ze de maag verlaten. Het zachte skelet van de granulaatkorrels blijft over en kan in de ontlasting zichtbaar zijn.

In een farmacokinetisch onderzoek met enkelvoudige dosis (4 gram) bij gezonde volwassen vrijwilligers (N=11) was de initiële tijd die verstreek tot een aminosalicylzuurgehalte van het serum van 2 µg/ml werd bereikt 2 uur, met een spreiding van 45 minuten tot 24 uur; de mediane tijd tot de piekwaarde werd bereikt was 6 uur, met een spreiding van 1,5 tot 24 uur; de gemiddelde piekwaarde was 20 µg/ml met een spreiding van 9 tot 35 µg/ml; een gehalte van 2 µg/ml werd gedurende gemiddeld 8 uur behouden, met een spreiding van 5 tot 9,5 uur, en een gehalte van 1 µg/ml werd behouden gedurende gemiddeld 8,8 uur, met een spreiding van 6 tot 11,5 uur.

Distributie

Para-aminosalicylzuur wordt verspreid naar verschillende weefsels en vloeistoffen, waaronder de longen, nieren, lever en peritoneale vloeistof. De pleurale of synoviale vloeistofconcentraties zijn ongeveer gelijk aan die van het plasma. Het geneesmiddel passeert de bloed-hersen-barrière bij patiënten niet, tenzij de hersenvliezen ontstoken zijn, in welk geval de concentratie para-aminosalicyl in cerebrospinale vloeistof ongeveer 10 tot 50% van die van het plasma is. Het is niet bekend of het geneesmiddel de placenta passeert. Kleine hoeveelheden van dit middel komen terecht in de moedermelk en gal.

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 50 tot 60%, de kinetische distributie heeft een halfwaardetijd van 0,94 uur en een distributievolume van 1,001 l/kg.

Biotransformatie

Para-aminosalicylzuur wordt geacetyleerd in de lever en omgezet in de inactieve metaboliet N-acetylpara-aminosalicylzuur, die geen bacteriostatische activiteit vertoont. De plasmahalfwaardetijd van dit middel is ongeveer 1 uur; de concentratie wordt niet substantieel gewijzigd in geval van een leverfunctiestoornis. De concentratie van de metaboliet kan in geval van nierfalen verhoogd zijn.

De belangrijkste metabolieten van para-aminosalicylzuur (PAS) worden geproduceerd door conjugatie: met glycine in para-aminosalicylurinezuur (PASU) voor maximaal 25% van de dosis en

met N-acetyl in N-acetyl-para-aminosalicylzuur (Ac-PAS) voor maximaal 70% van de dosis. Samen vormen zij meer dan 90% van de totale hoeveelheid metabolieten van para-aminosalicylzuur die in urine worden aangetroffen.

Eliminatie

In een onderzoek met enkelvoudige dosis was de plasmahalfwaardetijd van para-aminosalicylzuur dat als GRANUPAS werd toegediend, $1,62 \pm 0,85$ uur.

Para-aminosalicylzuur en zijn metabolieten worden uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De cumulatieve excretie van para-aminosalicylzuur na 24 uur is 84% van een orale dosis van 4 g, 21% als para-aminosalicylzuur en 63% als de geacetyleerde vorm. Het proces van acetylering is niet genetisch bepaald zoals het geval is voor isoniazide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

De beschikbare gegevens van een onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten waarin dieren natriumaminosalicylaat (3,85 tot 385 mg/kg) kregen, waren beperkt. Botgebreken werden alleen waargenomen bij 77 mg/kg; bij de andere doses werd een toegenomen foetaal gewicht waargenomen. Er werden andere malformaties waargenomen; de precieze aard van deze bevindingen is echter niet bekend. Het ontbreken van een dosisresponsverband suggereert dat de bevindingen klinisch niet relevant zijn, maar er dient opgemerkt te worden dat de bevindingen werden gedaan bij doses die lager waren dan de klinisch voorgestelde doses. Bij konijnen had natriumaminosalicylaat geen effecten op de embryofetale ontwikkeling; de beoordeelde doses waren echter lager dan de klinisch voorgestelde doses.

Natriumaminosalicylzuur was niet mutageen in de Ames-test voor stam TA 100. In menselijke lymfocytenkweken werden bij 153 of 600 $\mu\text{g/ml}$ geen *in-vitro* clastogene effecten van achromatische laesies, breuken van chromatide of isochromatische aard of chromatidetranslocaties gezien, maar bij 1500 en 3000 $\mu\text{g/ml}$ was er een dosisgerelateerde toename van chromatide-aberraties. Een *in-vivo* genotoxiciteitsonderzoek (micronucleus test) werd uitgevoerd met para-aminosalicylzuur. Resultaten duiden erop dat para-aminosalicylzuur geen clastogene effecten had bij muizen die behandeld werden met niet-toxische doses (onderzocht 24 uur na 2 dagelijkse toedieningen van 312,5 tot 1250 mg/kg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal siliciumdioxide
Dibutylsebaaat
Copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1) dispersie 30%
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De zakjes mogen na eerste opening maximaal 24 uur worden bewaard beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zakjes van papier/lage-dichtheid polyethyleen/aluminiumfolie/primer/lage-dichtheid polyethyleen.

Verpakkingen van 30 zakjes. Een geijkte maatlepel wordt meegeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het zakje niet gebruiken indien het gezwollen is of als de granulaatkorrels hun lichtbruine kleur hebben verloren en donkerbruin of paars worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/896/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 april 2014.

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Geen.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Geen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GRANUPAS 4 g maagsapresistent granulaat
para-aminosalicylzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk zakje bevat 4 g para-aminosalicylzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Maagsapresistent granulaat
30 zakjes
Geijkte maatlepel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Niet kauwen of pletten.
Waarschuwing: Niet gebruiken als het zakje gezwollen is of als de granulaatkorrels hun lichtbruine kleur hebben verloren en donkerbruin of paars zijn.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/896/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GRANUPAS 4 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ZAKJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

GRANUPAS 4 g maagsapresistent granulaat
para-aminosalicylzuur
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet kauwen of pletten.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 g

6. OVERIGE

Waarschuwing: Niet gebruiken als het zakje gezwollen is of als de granulaatkorrels hun lichtbruine kleur hebben verloren en donkerbruin of paars zijn.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

GRANUPAS 4 g maagsapresistent granulaat para-aminosalicylzuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is GRANUPAS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is GRANUPAS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

GRANUPAS bevat para-aminosalicylzuur, dat in combinatie met andere geneesmiddelen bij volwassenen en kinderen van 28 dagen of ouder wordt gebruikt om resistente tuberculose te behandelen in gevallen van resistentie of intolerantie voor andere behandelingen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een ernstige nierziekte.

Als u twijfels heeft, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u GRANUPAS inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt

- als u leverproblemen of een lichte of matige nierziekte heeft
- als u een maagzweer heeft
- als u een hiv-infectie heeft

Kinderen

Gebruik van GRANUPAS wordt niet aanbevolen bij pasgeborenen (jonger dan 28 dagen).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast GRANUPAS nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is vooral belangrijk dat u contact opneemt met uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- Antituberculosegeneesmiddelen of ethionamide (andere behandelingen tegen tuberculose)
- Vitamine B12
- Digoxine (voor hartziekte)
- Difenylhydramine (voor allergische reacties)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

GRANUPAS wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap en moet alleen gebruikt worden als uw arts u dit aanraadt.

Geef geen borstvoeding terwijl u GRANUPAS gebruikt. Kleine hoeveelheden van het geneesmiddel kunnen namelijk in de moedermelk terechtkomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

GRANUPAS is waarschijnlijk niet van invloed op de rijvaardigheid van een voertuig en het vermogen om machines te bedienen.

Als dit wel het geval is, meld dit dan aan uw arts of apotheker.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 1 zakje driemaal daags, met een schema van 1 zakje om de 8 uur. Uw arts moet mogelijk met een lagere dosis beginnen om eventuele bijwerkingen te voorkomen.

Neem niet meer dan 3 zakjes per dag in. De behandeling duurt doorgaans twee jaar (24 maanden).

- Voeg de inhoud van het zakje toe aan een glas tomatensap of sinaasappelsap.
- Drink het sap onmiddellijk op.
- Blijven er wat granulaatkorrels in het glas achter? Voeg nog wat sap toe en drink dit onmiddellijk op.

Gebruik bij zuigelingen, kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosering voor zuigelingen, kinderen en jongeren tot 18 jaar zal door uw arts worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. De aanbevolen totale dosering per dag is 150 mg voor elke kilo lichaamsgewicht. Deze dagelijkse hoeveelheid wordt verdeeld over twee doses die verspreid over de dag worden ingenomen.

- Gebruik de lepel die bij het geneesmiddel wordt geleverd, om de dosis af te meten.
- Voor het afmeten van de dosis:
 - De streepjes op de lepel geven de hoeveelheid aan (in milligram para-aminosalicylzuur). Neem de juiste hoeveelheid zoals uw arts heeft voorgeschreven.
 - Schud het granulaat direct op de lepel.
 - Tik één keer voorzichtig met de lepel op een tafel zodat het granulaat zich gelijkmatig over de lepel verdeelt, en voeg indien nodig meer granulaatkorrels toe.
- Strooi het granulaat over appelmoes of yoghurt.
- Laat uw kind het mengsel direct opeten.

Innemen van dit geneesmiddel

- Plet of kauw het granulaat niet. Slik het granulaat in zijn geheel door. Het is belangrijk dat u het granulaat niet oplost, plet of kauwt, omdat het misschien niet goed geabsorbeerd kan worden en maagpijn of bloeding kan veroorzaken.

- Niet gebruiken als het zakje gezwollen is of als de granulaatkorrels hun lichtbruine kleur hebben verloren.
- Mogelijk ziet u granulaatkorrels in uw ontlasting terug; dit is normaal.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen. Wacht tot het tijd is voor de volgende dosis, en neem dan de normale dosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In de eerste drie maanden van de behandeling met GRANUPAS moet u letten op verschijnselen van een allergische reactie (bijvoorbeeld huiduitslag, jeukende rode bultjes op de huid, jeuk, uitslag, waterige of jeukende ogen of een verstopte neus) of hepatitis (bijvoorbeeld koorts, vermoeidheid, donkere urine, lichtgekleurde ontlasting, buikpijn, gele huid en ogen). Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze symptomen ervaart.

Vaak optredende bijwerkingen (mogelijk bij meer dan 1 op de 100 mensen):

- draaierigheid,
- maagpijn (buikpijn),
- braken,
- misselijkheid,
- opgezette buik,
- diarree,
- zachte ontlasting,
- roodheid van de huid of huiduitslag,
- loop- en evenwichtsstoornis.

Soms optredende bijwerkingen (mogelijk bij meer dan 1 op de 1000 mensen):

- verlies van eetlust (anorexia).

Zelden optredende bijwerkingen (mogelijk bij meer dan 1 op de 10.000 mensen):

- schildklierproblemen*,
- verminderd vermogen om voedingsstoffen uit voedsel op te nemen,
- zweer,
- darmbloeding,
- gele verkleuring van huid of ogen (geelzucht),
- metaalsmaak,
- jeukende huiduitslag.

(*) bij patiënten die ook een hiv-infectie hebben, zijn schildklierproblemen en specifiek een te weinig actieve schildklier of een lage concentratie aan schildklierhormonen een veel voorkomende bijwerking die bij meer dan 1 op de 10 mensen kan optreden. Regelmatige controle van de schildklierfunctie is geïndiceerd voor alle mensen die leven met hiv.

Zeer zelden optredende bijwerkingen (mogelijk bij minder dan 1 op de 10.000 mensen):

- daling van het aantal bloedplaatjes,
- rode vlekken op de huid,
- daling van het aantal witte bloedcellen
- daling van het aantal rode bloedcellen
- daling van het vermogen van rode bloedcellen om zuurstof af te geven
- lage bloedsuikerspiegels,
- pijn in de pezen,
- hoofdpijn,
- afwijkingen in het gezichtsvermogen,
- zenuwbeschadiging in de handen en voeten,
- duizeligheid,
- kristallen in de urine.
- verlengde bloedingstijd,
- vernietiging van levercellen
- verhoogde leverenzymen,
- gewichtsverlies,

Niet bekende bijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hepatitis

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het zakje na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet bewaren boven 25 °C. De zakjes mogen na opening maximaal 24 uur worden bewaard beneden 25 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de zakjes gezwollen zijn of als de granulaatkorrels donkerbruin of paars zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is para-aminosalicylzuur.

Elk zakje maagsapresistent granulaat bevat 4 g para-aminosalicylzuur.

De andere stoffen in dit middel zijn colloïdaal siliciumdioxide, dibutylsebaacaat, copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1) dispersie 30%, hypromellose, microkristallijne cellulose, talk.

Hoe ziet GRANUPAS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel wordt aangeboden als lichtbruin maagsapresistent granulaat in zakjes. Elke doos bevat 30 zakjes. Een geijkte maatlepel wordt meegeleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

Fabrikant

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Lucane Pharma
Tel: + 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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.