

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

GRANUPAS 4 g enterogranulat

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 4 g para-aminosalicylsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Enterogranulat

Granulaten är små och benvita/ljusbruna och omkring 1,5 mm i diameter.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

GRANUPAS är avsett som del i adekvat kombinationsbehandling för multiresistent tuberkulos hos vuxna och pediatrika patienter från minst 28 dagars ålder när en effektiv behandling inte kan utformas på annat sätt till följd av resistens eller tolerabilitet.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer avseende användning av antibakteriella medel.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

4 g (en dospåse) tre gånger om dagen.

Den rekommenderade doseringen är 4 g var 8:e timme. GRANUPAS kan tas med mat.

Maximal daglig dos är 12 g. Behandlingstiden är vanligen 24 månader.

##### *Desensibilisering*

Desensibilisering kan uppnås genom att inleda behandlingen med 10 mg para-aminosalicylsyra (PAS) som enkeldos. Dosen fördubblas varannan dag tills sammanlagt 1 gram uppnåtts, och därefter delas dosen enligt det reguljära administreringsschemat. Om en lindrig temperaturökning eller hudreaktion skulle utvecklas ska dosen minskas ett steg tillbaka eller hållas konstant under en cykel. Reaktionen är sällsynta efter en total dos på 1,5 g.

##### *Pediatrika patienter*

Den optimala doseringen för barn är osäker. Begränsade farmakokinetiska data påvisar ingen betydande skillnad mellan vuxna och barn.

Hos spädbarn, barn och ungdomar anpassas dosen efter patientens vikt med 150 mg/kg per dag, uppdelat på två intagstillfällen. En doseringssked medföljer för att mäta små doser under 4 g för små barn.

Säkerhet och effekt av para-aminosalicylsyra hos nyfödda har inte visats. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Oral användning.

Dospåsens innehåll ska tillsättas i ett glas apelsin- eller tomatjuice. Det går inte att lösa upp granulaten och om de sjunker så kan juicen virvlas i glaset för att få jämn fördelning. Innehållet ska drickas omedelbart och man ska se till att det inte blir granulat kvar i glaset. Skulle granulat bli kvar på botten av glaset ska dessa omedelbart sväljas genom att tillsätta en liten mängd vätska. Små doser till barn ska mätas med hjälp av doseringsskeden och strös på äppelpuré eller yoghurt.

Läkemedlet ska sväljas direkt efter att det blandats med apelsinjuice, tomatjuice, äppelpuré eller yoghurt medan granulaten är intakta.

Granulaten ska inte krossas eller tuggas eftersom detta försämrar den magsaftsresistenta beläggningen.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Svår njursjukdom. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska inte ta para-aminosalicylsyra. Patienter med svår njursjukdom ansamlar den inaktiva acetylmataboliten till para-aminosalicylsyra.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion

Med tanke på att metaboliterna av para-aminosalicylsyra till största delen utsöndras genom glomerulär filtration bör försiktighet iaktas hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 4.3).

#### Magsår

Para-aminosalicylsyra bör användas med försiktighet hos patienter med magsår.

#### Nedsatt leverfunktion

Para-aminosalicylsyra bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Levertoxicitet

Para-aminosalicylsyra kan ge upphov till hepatit. De första symtomen uppträder vanligtvis inom tre månader efter att behandlingen inletts där hudutslag är den vanligaste biverkningen, följt av feber och mer sällan av gastrointestinala störningar som anorexi, illamående eller diarré. Behandlingen ska då omedelbart avbrytas.

#### Överkänslighet

Patienten måste noga monitoreras under de tre första behandlingsmånaderna och behandlingen måste avbrytas omedelbart vid det första tecknet på hudutslag, feber eller andra begynnande tecken på intolerans.

Se avsnitt 4.2 för doseringsjusteringar för desensibilisering.

#### Hypotyroidism hos patienter saminfekterade med HIV

Para-aminosalicylsyra kan associeras med ökad risk för hypothyroidism hos HIV-infekterade patienter. Thyroideafunktionen ska övervakas hos HIV-infekterade patienter innan behandling påbörjas och regelbundet under behandlingen, i synnerhet när para-aminosalicylsyra samadministreras tillsammans med etionamid/protionamid.

Patienterna bör informeras om att granulaternas matris kan vara synliga i avföringen.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Resultaten från litteraturen tyder på följande:

### Vitamin B12

Absorptionen av vitamin B12 kan minskas av para-aminosalicylsyra med utveckling av kliniskt signifikanta erytrocytavvikelser vid B-12 brist. För patienter som har behandlats längre tid än en månad bör man överväga underhållsbehandling med vitamin B12.

### Digoxin

Para-aminosalicylsyra kan minska den gastrointestinala absorptionen av digoxin genom att hämma intestinalcellernas absorptionsfunktion. Digoxinnivåerna i serum bör monitoreras hos patienter som får samtidig behandling.

### Etionamid

Samtidig administrering av para-aminosalicylsyra och etionamid kan öka biverkningarna av para-aminosalicylsyra, huvudsakligen de gastrointestinala effekterna, såsom ikterus, hepatit, illamående, kräkningar, diarré, buksmärta eller anorexi. Etionamid bör sättas ut om dessa biverkningar är uttalade.

### Difenylhydramin

Detta läkemedel minskar den gastrointestinala absorptionen av para-aminosalicylsyra, och ska inte administreras samtidigt.

### Antiretrovirala läkemedel

I en läkemedelsinteraktionsstudie utförd på friska personer med para-aminosalicylsyra kalcium (PAS-Ca) -formulering, minskade exponeringen av tenofovir ungefär trefaldigt när det administrerades samtidigt med flera doser av 4000 mg PAS-Ca, jämfört med administrering av endast tenofovir. Mekanismen bakom denna interaktion är inte känd. Inga kliniska interaktionsdata finns tillgängliga för att fastställa relevansen av denna interaktion med den aktuella PAS-formuleringen, men man måste beakta den potentiella risken för tas bort minskad effektivitet hos tenofovir vid administrering samtidigt med para-aminosalicylsyra.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängd data från användningen av para-aminosalicylsyra i gravida kvinnor. Djurstudier har visat på viss reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

GRANUPAS rekommenderas inte under graviditet till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

I litteraturreporter om para-aminosalicylsyra använt av gravida kvinnor ingår alltid rapporter om samtidig administrering av andra läkemedel. Eftersom det saknas adekvata och välkontrollerade studier av para-aminosalicylsyra hos människa bör administrering av para-aminosalicylsyra till gravida kvinnor endast ske om det är absolut nödvändigt.

### Amning

Para-aminosalicylsyra utsöndras i bröstmjölk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av para-aminosalicylsyra på nyfödda/spädbarn.

GRANUPAS ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av para-aminosalicylsyra på fertilitet.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Para-aminosalicylsyra har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var relaterade till magtarmkanalen. Kutana överkänslighetsreaktioner förekom också ofta, liksom biverkningar relaterade till nervsystemet.

#### Tabellista över biverkningar

I nedanstående tabell listas samtliga biverkningar med avseende på organsystem och frekvens. Frekvens definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket sällsynta	Trombocytopeni, purpura, leukopeni, anemi, methemoglobinemi, agranulocytos
<i>Metabolism och nutrition</i>	Sällsynta	Hypotyroidism*
	Mycket sällsynta	Hypoglykemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket sällsynta	Smärta i senor, huvudvärk, synavvikelser, perifer neuropati, yrsel
	Vanliga	Svindel, vestibulärt syndrom
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	buksmärta, kräkningar, illamående, väderspänning, diarré, mjuk avföring
	Mindre vanliga	anorexi
	Sällsynta	Malabsorptionssyndrom*, magsår, gastrointestinal blödning, ikterus, metallisk smak
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens	Hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Kutan överkänslighet, hudutslag
	Sällsynta	Urtikaria
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Kristalluri
<i>Undersökningar</i>	Mycket sällsynta	Minskad protrombinhalt, lys av hepatocyter. Förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, transaminaser, viktminskning

\*se beskrivningen av specifika biverkningar nedan

#### Beskrivning av specifika biverkningar

##### Hypotyroidism

Hypotyroidism hos patienter som är saminfekterade med HIV är en mycket vanlig biverkning och uppstår hos  $\geq 1/10$  patienter, speciellt när para-aminosalicylsyra administreras med etionamid/protionamid.

### Malabsorptionssyndrom

Malabsorptionssyndrom kan utvecklas hos patienter som får para-aminosalicylsyra, men är vanligtvis inte fullt utvecklat. Det fullständiga syndromet omfattar steatorré, ett onormalt tunntarmsmönster vid röntgen, villusatrofi, sänkt kolesterol, reducerad D-xylos och järnabsorption. Triglyceridabsorptionen är alltid normal.

### Pediatrisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Detta möjliggör en kontinuerlig kontroll av läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen erfarenhet av överdosering hos människa. Vid en överdos rekommenderas att patienten övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtombehandling inledas omedelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykobakteriella medel, läkemedel för behandling av tuberkulos ATC-kod: J04AA01

### Verkningsmekanism

Aminosalicylsyra är bakteriostatiskt mot *Mycobacterium tuberculosis*. Det hämmar utveckling av bakterieresistens mot streptomycin och isoniazid.

Verkningsmekanismen för para-aminosalicylsyra liknar den för sulfonamiderna, genom att konkurrera med paraminobensoesyra (PABA) om dihydropteroatsyntetas (DHP), ett centralt enzym vid biosyntesen av folater. Para-aminosalicylsyra verkar dock vara en svag hämmare av DHP *in vitro*, vilket gör det möjligt att den kan ha ett annat mål.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

GRANUPAS är en enteroberedning och därför skyddar granulatens syrafasta dragering mot nedbrytning i magen och förhindrar bildandet av meta-aminofenol (ett känt hepatotoxin). De små granulatena är utformade för att undgå begränsningen avseende gastrisk tömning av stora partiklar. Under de neutrala förhållandena i tunntarmen eller i neutrala livsmedel löser den syrafasta drageringen upp sig inom en minut.

När dessa granulat administreras är det viktigt att skydda den syrafasta drageringen genom att lägga granulatena i ett surt livsmedel under dosadministreringen.

Eftersom granulatet skyddas av en enterodragering börjar inte absorptionen förrän de lämnar magsäcken. Granulatens mjuka skelett stannar kvar och kan vara synliga i avföringen.

I en farmakokinetisk enkeldosstudie (4 gram) på friska vuxna frivilliga (N=11) var den första tiden fram till en 2 µg/ml serumnivå av aminosalicylsyra 2 timmar med en spridning från 45 minuter till 24 timmar; mediantiden fram till högsta nivå var 6 timmar med en spridning från 1,5 till 24 timmar; den genomsnittliga högsta nivån var 20 µg/ml med en spridning från 9 till 35 µg/ml: en nivå på 2 µg/ml upprätthölls i genomsnitt 8 timmar med en spridning från 5 till 9,5 timmar; en nivå på 1 µg/ml upprätthölls i genomsnitt 8,8 timmar med en spridning från 6 till 11,5 timmar.

### Distribution

Para-aminosalicylsyra distribueras till olika vävnader och vätskor, inräknat lungorna, njurarna, levern och peritonealvätska. Pleura- eller ledvätskans koncentrationer är nästan liknande de i plasma. Läkemedlet passerar inte patienternas blod-hjärnbarriär om inte meningerna är inflammerade, då para-aminosalicyls koncentration i cerebrospinalvätska ligger på cirka 10 till 50 procent av den i plasma. Det är inte känt huruvida det passerar genom placentabarriären. Små mängder av detta ämne fördelas i bröstmjölk och galla.

Plasmaproteinbindningen ligger på cirka 50 till 60 procent, medan den kinetiska distributionen har en halveringstid på 0,94 timmar och en distributionsvolym på 1,001 l/kg.

### Metabolism

Para-aminosalicylsyra acetyleras i levern och omvandlas till den inaktiva metaboliten N-acetyl-para-aminosalicylsyra, som saknar bakteriostatisk aktivitet. Halveringstiden i plasma för detta ämne är cirka 1 timma, och koncentrationen ändras inte väsentligt vid hepatisk dysfunktion. Koncentrationen av metaboliten kan öka vid njursvikt.

De främsta metaboliterna av PAS produceras genom konjugation: till glycin vid para-aminosalicylsyra (PASU) för upp till 25 procent av dosen och till N-acetyl vid N-acetyl-para-aminosalicylsyra (Ac-PAS) för upp till 70 procent av dosen. Tillsammans utgör de över 90 procent av de samlade metaboliterna av PAS som påträffas i urinen.

### Eliminering

I en enkeldosstudie var halveringstiden i plasma för para-aminosalicylsyra som administrerades som GRANUPAS 1,62±0,85 timme.

Para-aminosalicylsyra och dess metaboliter utsöndras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Den kumulativa utsöndringen av para-aminosalicyl efter 24 timmar är 84 procent av en oral dos på 4 g, 21 procent som para-aminosalicylsyra och 63 procent som den acetylerade formen. Acetyleringsprocessen är inte genetiskt bestämd som den är för isoniazid.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några specifika risker för människa.

De tillgängliga uppgifterna från en embryofetal utvecklingsstudie på råttor, där djuren fick natriumaminosalicylat (3,85 till 385 mg/kg), var begränsade. Skelettdefekter iaktogs endast vid 77 mg/kg och ökad fetal vikt noterades vid de andra doserna. Andra missbildningar iaktogs, men den exakta innebörden av dessa fynd är okänt. Bristen på ett dos-responsförhållande tyder på att fynden inte är kliniskt relevanta, men det noteras att fynden iaktogs vid doser som underskred de doser som föreslagits kliniskt. Hos kanin hade natriumaminosalicylat inga effekter på embryofetal utveckling; men de utvärderade doserna underskred de som föreslagits kliniskt.

Natriumaminosalicylat var inte mutagent i Ames teststam TA 100. I mänskliga lymfocytkulturer sågs inga in-vitro klastogena effekter av akromatiska, kromatida, isokroma brott eller kromatida translokationer vid 153 eller 600 µg/ml, men vid 1500 och 3000 µg/ml fanns en dosrelaterad ökning av kromatida aberrationer. En *in vivo* genotoxicitetsstudie (mikronukleustest) har genomförts med para-aminosalicylsyra. Resultaten indikerar att para-aminosalicylsyra inte ansågs ha framkallat någon klastogen effekt hos möss som behandlats på icke-toxiska dosnivåer (undersökta 24 timmar efter 2 dagliga administreringar om 312,5 till 1250 mg/kg).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kolloidal silikondioxid  
Dibutylsebakat  
Metakrylsyra – Etylakrylat sampolymer (1:1) Dispersion 30 procent  
Hypromellos  
Mikrokristallin cellulosa  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Dospåsarna kan förvaras under 25°C i upp till 24 timmar efter att de öppnats.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Dospåsar bestående av papper/lågdensitetspolyetylen/aluminiumfolie/primer/lågdensitetspolyetylen.

Förpackningsstorlek om 30 dospåsar. En kalibrerad mätsked medföljer.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Använd inte påsen om den är uppsvälld eller om granulaten förlorat sin ljusbruna färg och blivit mörkbruna eller purpurfärgade.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederländerna



**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/896/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 07 april 2014.

Datum för den senaste förnyelsen: 18 december 2018.

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV SATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV SATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av sats

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederländerna

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Inga

### **• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Inga

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONGASK****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

GRANUPAS 4 g enterogranulat  
para-aminosalicylsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje dospåse innehåller 4 g para-aminosalicylsyra

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Enterogranulat  
30 dospåsar  
Kalibrerad mätsked

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Granulaten ska inte tuggas eller krossas.

Varning: Använd inte dospåsen om den är uppsvälld eller granulaten förlorat sin ljusbruna färg eller är mörkbruna eller purpurfärgade.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/896/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

GRANUPAS 4 g

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

GRANUPAS 4 g enterogranulat  
para-aminosalicylsyra  
Ska sväljas.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Granulaten ska inte tuggas eller krossas.  
Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

4 g

**6. ÖVRIGT**

Varning: Använd inte dospåsen om den är uppsvälld eller granulaten förlorat sin ljusbruna färg eller är mörkbruna eller purpurfärgade.



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **GRANUPAS 4 g enterogranulat** para-aminosalicylsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad GRANUPAS är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar GRANUPAS
3. Hur du tar GRANUPAS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GRANUPAS ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad GRANUPAS är och vad det används för**

GRANUPAS innehåller para-aminosalicylsyra som ges till vuxna och barn från minst 28 dagars ålder för att behandla resistent tuberkulos i kombination med andra läkemedel, vid resistens eller intolerans mot andra behandlingar.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar GRANUPAS**

##### **Ta inte GRANUPAS**

- om du är allergisk mot para-aminosalicylsyra eller något annat ämne i detta läkemedel (listas i avsnitt 6)
- om du har svår njursjukdom.

Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar GRANUPAS.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar GRANUPAS

- om du har leverproblem eller lindrig eller måttlig njursjukdom
- om du har magsår
- om du är infekterad med HIV

##### **Barn**

Användning av GRANUPAS rekommenderas ej till nyfödda barn (under 28 dagars ålder).

##### **Andra läkemedel och GRANUPAS**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du berättar för läkaren om du tar något av följande:

- Läkemedel mot tuberkulos eller etionamid (andra behandlingar mot tuberkulos)
- Vitamin B12
- Digoxin (för hjärtsjukdom)

- Difenylhydramin (för allergiska reaktioner)
- Tenofovir (för HIV-/ hepatit B-infektioner)

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

GRANUPAS rekommenderas inte under graviditet och får endast användas om du får klartecken från din läkare. Amma inte medan du tar GRANUPAS. Anledningen är att små mängder av läkemedlet kan passera över till bröstmjölken.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är osannolikt att GRANUPAS påverkar förmågan att framföra något fordon och använda maskiner. Om den ändå gör det bör detta rapporteras till läkare eller apotekspersonal.

## **3. Hur du tar GRANUPAS**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Vuxna

Rekommenderad dos för vuxna är 1 dospåse tre gånger om dagen; 1 dospåse var 8:e timme. Läkaren kan behöva inleda behandlingen med en lägre dos för att förhindra eventuella biverkningar.

Ta inte mer än 3 dospåsar varje dag. Behandlingen ges vanligtvis under två år (24 månader).

- Tillsätt dospåsens innehåll i ett glas tomat- eller apelsinjuice.
- Drink det omedelbart.
- Om några granulat finns kvar i glaset tillsätter du mer juice och dricker det omedelbart.

### Användning för spädbarn, barn och ungdomar

Dosen hos spädbarn, barn och ungdomar beräknas av läkaren utifrån patientens kroppsvikt.

Rekommenderad total dos per dag är 150 mg per kg kroppsvikt. Denna dagliga mängd delas upp i två doser som sprids ut under dagen.

- Använd skeden som följer med läkemedlet för att mäta upp dosen.
- För att mäta upp dosen:
  - Linjerna på skeden visar mängden (i milligram para-aminosalicylsyra). Ta rätt mängd i enlighet med läkarens föreskrifter.
  - Lägg granulaten direkt i skeden.
  - Knacka skeden en gång mot ett bord så att granulaten ligger vågrätt och fortsatt fylla på om så behövs.
- Strö granulaten över äppelpuré eller yoghurt.
- Se till att ditt barn äter det omedelbart.

### **Intag av detta läkemedel**

- Granulaten ska inte krossas eller tuggas. Svälj granulaten hela. Det är viktigt att du inte löser upp, krossar eller tuggar granulaten eftersom det är möjligt att de då inte absorberas på rätt sätt och kan orsaka magont eller blödning.
- Använd inte dospåsen om den är uppsvälld eller granulaten förlorat sin ljusbruna färg.
- Du kanske ser granulat i avföringen, vilket är normalt.

### **Om du har tagit för stor mängd av GRANUPAS**

Tala med läkare eller apotekspersonal.

### **Om du har glömt att ta dosen av GRANUPAS**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Vänta tills det är tid för nästa dos, och ta då din normala dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De första 3 månaderna av din behandling med GRANUPAS måste du vara uppmärksam på alla tecken på allergiska reaktioner (t.ex. hudutslag, röda kliande fläckar på huden, klåda, utslag, ögon som vattnas eller kliar eller täppt näsa) eller hepatit (t.ex. feber, trötthet, mörk urin, ljus avföring, buksmärta, gulaktig hud och gulaktiga ögon). Kontakta omedelbart din läkare om du får upplever något av dessa symtom.

Vanliga biverkningar (kan drabba mer än 1 av 100 personer):

- ostadighetskänsla,
- buksmärta (ont i magen),
- kräkningar,
- illamående,
- väderspänning,
- diarré,
- mjuk avföring,
- hudrodnad eller -utslag,
- störning på gången och balansen.

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba mer än 1 av 1 000 personer):

- aptitlöshet

Sällsynta biverkningar (kan drabba mer än 1 av 10 000 personer):

- sköldkörtelproblem\*,
- nedsatt upptagningsförmåga av näring från föda,
- magsår,
- magblödning,
- gulfärgning av huden eller ögonen (ikterus),
- metallisk smak,
- kliande utslag.

(\*) hos patienter som även är infekterade med HIV är problem med sköldkörteln, särskilt underaktiv sköldkörtel eller låga halter av sköldkörtelhormon, en mycket vanlig biverkning som kan drabba mer än 1 av 10 personer. Regelbunden övervakning av tyreoidfunktionen indikeras för personer som lever med HIV.

Mycket sällsynta biverkningar (kan drabba färre än 1 av 10 000 personer):

- sänkt antal blodplättar,
- röda fläckar på huden,
- sänkt antal vita blodkroppar,
- sänkt antal röda blodkroppar,
- sänkt förmåga hos blodkroppar att frigöra syre,
- låga blodsockernivåer,
- smärta i senor,
- huvudvärk,
- synavvikelser,

- nervskada i händer och fötter,
- yrsel,
- kristaller i urinen,
- förlängd blödningstid,
- nedbrytning av leverceller,
- förhöjda leverenzymmer,
- viktninskning.

Ingen känd frekvens biverkningar (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- hepatit

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur GRANUPAS ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i månaden.

Förvaras vid högst 25°C. Dospåsarna kan förvaras under 25°C i upp till 24 timmar efter att de öppnats.

Använd inte detta läkemedel om du märker att dospåsarna är uppsvållda eller om granulaten är mörkbruna eller purpurfärgade.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre behövs. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är para-aminosalicylsyra.

Varje dospåse med enterogranulat innehåller 4 g para-aminosalicylsyra.

Övriga innehållsämnen är kolloidal silikondioxid, dibutylsebakat, metakrylsyra–etylakrylat sampolymer (1:1) dispersion 30 procent, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, talk.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Detta läkemedel föreligger som ljusbruna enterogranulat i dospåsar.

Varje ask innehåller 30 dospåsar. En kalibrerad mätsked medföljer.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nederländerna

### **Tillverkare**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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: +45 808 20 101  
[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: +46 775 86 80 02  
[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: +46 775 86 80 02  
[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: +47 815 03 175  
[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**

Overpharma  
Tel: +351 214 307 760  
[info@overpharma.pt](mailto:info@overpharma.pt)

**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: +46 775 86 80 02

E-mail: [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: +46 775 86 80 02

[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: +35 875 32 51 209

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

**Sverige**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

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

**United Kingdom**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING**



## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för para-aminosalicylsyra är CHMP:s slutsatser följande:

På grund av tillgängliga litteraturdata (Parvez et al.), inklusive en studie som visar att formuleringen av para-aminosalicylsyra-kalcium avsevärt reducerade den systemiska exponeringen för tenofovir, anses att en dylik information kan vara viktig för receptutskrivande läkare, eftersom dessa data syns vara av rimlig kvalitet med acceptabel överkorsningsstudie och en mycket omfattande effektstorlek. Dessutom finns det ingen uppenbar orsak till att någon annan saltform än den godkända drastiskt skulle ändra interaktionspotentialen. Därav dras slutsatsen att produktinformationen om produkter som innehåller para-aminosalicylsyra (centralt godkänd produkt) bör ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för para-aminosalicylsyra anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller para-aminosalicylsyra (centralt godkänd produkt) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.