

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

GRANUPAS 4 g enterogranulat

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver pose inneholder 4 g paraaminosalisytsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Enterogranulat

Granulene (kornene) er små og offwhite/lysebrune med en diameter på ca. 1,5 mm

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

GRANUPAS er indisert til en egnet kombinasjonsbehandling av multiresistent tuberkulose hos voksne og pediatriske pasienter fra 28 dager og eldre, når et effektivt behandlingsregime ikke ellers kan sammensettes på grunn av resistens eller toleranse.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Voksne*

4 g (én pose) tre ganger daglig.

Anbefalt intervall er 4 g hver 8. time. GRANUPAS kan tas sammen med mat.

Maksimal daglig dose er 12 g. Normal varighet av behandlingen er 24 måneder.

##### *Desensitivisering*

Desensitivisering kan oppnås ved å starte med 10 mg paraaminosalisytsyre (PAS) gitt som en enkeltdose. Doseringen fordobles annenhver dag inntil man når totalt 1 gram, hvoretter doseringen deles opp for å samsvare med vanlig plan for administrasjon. Dersom det oppstår svak feber eller hudreaksjon, skal dosen reduseres til dosen før forrige doseøkning, eller neste planlagte doseøkning skal hoppes over. Reaksjoner oppleves sjeldent etter en total dose på 1,5 g.

##### *Pediatrisk populasjon*

Optimal dosering hos barn er uviss. Begrensede farmakokinetiske data indikerer ingen vesentlig forskjell mellom voksne og barn.

For spedbarn, barn og ungdom vil dosen tilpasses pasientens vekt på 150 mg/kg per dag, fordelt på to inntak. En doseringsskje følger med for å måle opp små doser under 4 g for små barn.

Sikkerhet og effekt av GRANUPAS hos nyfødte barn er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Innholdet i posen tilsettes et glass appelsin- eller tomatjuice. Innholdet vil ikke løses opp, men man kan røre rundt i glasset for å virvle opp granulaten om de synker. Alt skal drikkes på én gang for å sikre at det ikke ligger granulat igjen i glasset. Granulat som ligger igjen i bunnen av glasset skal svelges umiddelbart ved tilsetning av en liten mengde væske. Mindre doser hos barn måles ved hjelp av doseringsskjeen og gis ved å drysse over eplemos eller yoghurt.

Legemidlet skal svelges umiddelbart etter blanding med appelsinjuice, tomatjuice, eplemos eller yoghurt mens granulene er intakte.

Granulatet bør ikke knuses eller tygges, da dette svekker det gastro-resistente belegget.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nyresykdom. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal ikke ta paraaminosalisylysyre. Pasienter med alvorlig nyresykdom vil akkumulere den inaktive acetyl-metabolitten av paraaminosalisylysyre.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon

Siden metabolittene av paraaminosalisylysyre i stor grad utskilles via glomerulær filtrasjon, må det utvises forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se også pkt. 4.3).

#### Magesår

Paraaminosalisylysyre bør brukes med forsiktighet hos pasienter med magesår.

#### Nedsatt leverfunksjon

Paraaminosalisylysyre bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### Levertoksisitet

Paraaminosalisylysyre kan forårsake hepatitt. De første symptomene kommer vanligvis innen tre måneder etter start av behandlingen, med et utslett som den vanligste bivirkningen etterfulgt av feber, og i sjeldne tilfeller etterfulgt av gastrointestinale forstyrrelser i form av anoreksi, kvalme eller diaré. Behandlingen må stoppes umiddelbart i dette tilfellet.

#### Overfølsomhet

Pasienten må overvåkes nøye i løpet av de første tre månedene av behandlingen, og behandlingen må avbrytes umiddelbart ved tegn til utslett, feber eller andre tegn på intoleranse. Se pkt. 4.2 for justering av dosering ved overfølsomhet.

#### Hypothyroidisme i hiv-koinfiserte pasienter

Paraaminosalisylysyre kan være forbundet med en økt risiko for hypothyroidisme i hiv-koinfiserte pasienter. Thyroidfunksjonen bør overvåkes i hiv-koinfiserte pasienter før behandling starter og regelmessig under behandling, særlig hvis paraaminosalisylysyre administreres samtidig med etionamid/protionamid.

Pasientene bør informeres om at granulenes skall kan sees i avføringen.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Resultater fra litteraturen anslår følgende:

##### Vitamin B12

Paraaminosalisylysyre kan redusere absorpsjonen av vitamin B12, med utvikling av klinisk signifikant unormale erytrocytter etter depleksjon. Pasienter som får behandling mer enn én måned bør vurderes for vedlikehold av vitamin B12.

##### Digoksin

Paraaminosalisylysyre kan redusere den gastrointestinale absorpsjonen av digoksin, ved å hemme absorpsjonsfunksjonen i tarmcellene. Serumnivået av digoksin bør overvåkes hos pasienter på samtidig behandling.

##### Etionamid

Samtidig administrasjon av paraaminosalisylysyre og etionamid kan forsterke bivirkningene av paraaminosalisylysyre, hovedsakelig gastrointestinale virkninger, inkludert gulsott, hepatitt, kvalme, oppkast, diaré, magesmerter eller anoreksi. Bruk av etionamid må opphøre dersom disse bivirkningene er betydelige.

##### Difenhydramin

Dette legemidlet reduserer gastrointestinal absorpsjon av paraaminosalisylysyre, og bør ikke gis samtidig.

##### Antiretrovirale midler

I en legemiddelinteraksjonsstudie hos friske forsøkspersoner med paraaminosalisylysyrekalsium (PAS-Ca)-formulering ble eksponeringen av tenofovir redusert cirka 3 ganger når det ble administrert sammen med flere PAS-Ca –doser på 4000 mg sammenlignet med administrering av tenofovir alene. Mekanismen bak denne interaksjonen er ukjent. Ingen kliniske interaksjonsdata er tilgjengelige for å kunne bestemme relevansen av denne interaksjonen for den aktuelle PAS-formuleringen. Men man bør være oppmerksom på den potensielle risikoen for redusert effekt av tenofovir når det administreres sammen med para-aminosalisylysyre.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av paraaminosalisylysyre hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

GRANUPAS er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

I litteraturreporter om paraaminosalisylysyre hos gravide kvinner er det alltid oppgitt samtidig bruk av andre legemidler. Ettersom det ikke foreligger tilstrekkelige og velkontrollerte studier av paraaminosalisylysyre hos mennesker, skal GRANUPAS kun gis til gravide hvis det er helt nødvendig.

##### Amming

Paraaminosalisylsyre skilles ut i morsmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av paraaminosalisylsyre på nyfødte/spedbarn.

GRANUPAS skal ikke brukes ved amming.

### Fertilitet

Det foreligger ingen evidens for at paraaminosalisylsyre har innvirkning på fertiliteten.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Paraaminosalisylsyre har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene var knyttet til det gastrointestinale systemet. Kutane overfølsomhetsreaksjoner forekom også hyppig, samt bivirkninger relatert til nervesystemet.

#### Tabell over bivirkninger

I tabellen nedenfor er bivirkninger oppført i henhold til organklassesystem og frekvens. Frekvens defineres som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Svært sjeldne	Trombocytopeni, purpura, leukopeni, anemi, methemoglobinemi, agranulocytose
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Sjeldne	Hypotyreose*
	Svært sjeldne	Hypoglykemi
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svært sjeldne	Senesmerter, hodepine, synsforstyrrelser, perifer nevropati, svimmelhet
	Vanlige	Svimmelhet, vestibulært syndrom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige	magesmerter, oppkast, kvalme, oppblåsthet, diaré, bløt avføring
	Mindre vanlige	Anoreksi
	Sjeldne	Malabsorpsjonssyndrom*, magesår, gastrointestinal blødning, gulsott, metallsmak
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Ikke kjent	Hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Vanlige	Overfølsomhet i huden, utslett
	Sjeldne	Urtikaria
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Svært sjeldne	Krystalluri
<i>Undersøkelser</i>	Svært sjeldne	Redusert protrombinnivå, hepatisk cytolyse, økt alkalisk fosfatase i blodet, transaminaser, vekttap

\* Se Beskrivelse av valgte bivirkninger nedenfor

#### Beskrivelse av valgte bivirkninger

## Hypotyreose

Hypotyroidisme i hiv-koinfiserte pasienter er en svært vanlig bivirkning og forekommer i  $\geq 1/10$  pasienter, særlig hvis PAS administreres med etionamid/protionamid.

## Malabsorpsjonssyndrom

Det kan utvikles malabsorpsjonssyndrom hos pasienter på paraaminosalisylsyre, men det er vanligvis ikke fullstendig. Det fullstendige syndromet omfatter steatoré, unormalt tynntarmsmønster på røntgenbilder, villusatrofi, redusert kolesterol, redusert D-xylose og jernabsorpsjon. Triglyserid-absorpsjonen er alltid normalt.

## Pediatrik populasjon

Hyppigheten, typen og alvorlighetsgraden av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det har ikke blitt rapportert tilfeller av overdosering hos mennesker. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at hensiktsmessig symptomatisk behandling startes umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykobakterielle midler, legemidler for behandling av tuberkulose, ATC-kode: J04AA01

#### Virkningsmekanisme

Aminosalisylsyre er bakteriostatisk mot *Mycobacterium tuberculosis*. Det hemmer resistens mot streptomycin og isoniazid.

Virkningsmekanismen av paraaminosalisylsyre ligner sulfonamider, og konkurrerer med paraaminobenzosyre (PABA) for dihydropteroat-syntetase (DHP), et viktig enzym i biosyntesen til folater. Imidlertid synes paraaminosalisylsyre å være en svak hemmer av DHP *in vitro*, og øker muligheten for at det kan ha et annet mål.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

GRANUPAS er en gastro-resistent formulering og det syrer resistente belegget på granulene beskytter mot nedbrytning i magesekken, og hindrer således dannelse av meta-aminofenol (et kjent hepatotoksin). De små granulene er laget for å tømmes raskt fra magesekken, siden større partikler holdes i magesekken over lengre tid. Under nøytrale forhold i tynntarmen eller i nøytrale matvarer, blir det syrer resistente belegget oppløst innen ett minutt.

Ved administrasjon av disse granulene må det syrefaste belegget beskyttes ved at granulene has i syrlig mat under administrasjon.

Da granulene er beskyttet med et enterisk belegg, starter ikke absorpsjonen før de forlater magesekken. Det myke skallet til Myke rester av granulene brytes ikke ned og kan sees i avføring.

I en farmakokinetisk enkeltdosestudie (4 gram) med friske frivillige voksne (N=11) var den innledende tiden til et serumnivå av aminosalisylsyre på 2 mikrogram/ml, 2 timer (fra 45 minutter til 24 timer); median tid til maksimal serumkonsentrasjon var 6 timer (fra 1,5 til 24 timer); gjennomsnittlig maksimalnivå var 20 mikrogram/ml (fra 9 til 35 mikrogram/ml). Et nivå på 2 mikrogram/ml ble opprettholdt i gjennomsnittlig 8 timer (fra 5 til 9,5 timer), og et nivå på 1 mikrogram/ml ble opprettholdt i gjennomsnittlig 8,8 timer (fra 6 til 11,5 timer).

### Distribusjon

Paraaminosalisylysyre blir fordelt i en rekke vev og væsker, inkludert lunger, nyrer, lever og peritonealvæske. Konsentrasjonen i pleuravæske eller synovialvæske er omtrent den samme som i plasma. Legemidlet krysser ikke blod-hjerne-barrieren hos pasienter, med mindre de har hjernehinnebetennelse, når konsentrasjonen av paraaminosalisylysyre i cerebrospinalvæsken er ca. 10 til 50% av konsentrasjonen i plasma. Det er ukjent om det passerer placentabarrieren. Små mengder av dette legemidlet utskilles i melk og galle.

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

### Biotransformasjon

Paraaminosalisylysyre blir acetylet i leveren og omdannes til inaktiv metabolitt, N-acetylparaaminosalisylysyre, som er blottet for bakteriostatisk aktivitet. Plasmahalveringstiden av dette midlet er ca. 1 time, og konsentrasjonen blir ikke vesentlig endret ved leverdysfunksjon. Konsentrasjonen av metabolitten kan øke ved nyresvikt.

De viktigste metabolittene av PAS dannes ved konjugering til glysin (para-aminosalisylylurinsyre (PASU), opptil 25% av dosen, og til N-acetyl (N-acetylparaaminosalisylysyre (Ac-PAS)), opptil 70 % av dosen. Sammen utgjør de mer enn 90% av de totale metabolittene av PAS som finnes i urin.

### Eliminasjon

I en enkeltdosestudie var plasmahalveringstiden til paraaminosalisylysyre administrert som GRANUPAS på  $1,62 \pm 0,85$  timer.

Paraaminosalisylysyre og dets metabolitter utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Den kumulative utskillelsen av paraaminosalisylysyre etter 24 timer er 84% av en oral dose på 4 g, 21% som paraaminosalisylysyre og 63% som den acetylerede formen. Acetyleringsprosessen er ikke genetisk bestemt slik tilfellet er for isoniazid.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Tilgjengelige data fra en studie av embryofetal utvikling hos rotter, hvor dyrene ble gitt natriumaminosalisylylat (3,85 til 385 mg/kg), var begrenset. Bundefekter ble kun observert ved 77 mg/kg, og økt fostervekt ble observert ved de andre dosene. Andre misdannelser ble observert, men det nøyaktige innholdet i disse funnene ukjent. Mangelen på en dose-respons-sammenheng tyder på at funnene ikke har klinisk relevans, men det er kjent at funnene ble observert ved lavere doser enn de som er klinisk foreslått. Hos kanin hadde natriumaminosalisylylat ingen effekt på embryoføtal utvikling, men de evaluerte dosene var lavere enn klinisk foreslått.

Natriumaminosalisylysyre var ikke mutagent i Ames-test TA 100. I kulturer av humane lymfocytter ble *in-vitro* klastogene virkninger av akromatiske, kromatide, isokromatiske brudd eller kromatide translokasjoner ikke sett ved 153 eller 600 µg/ml, men ved 1500 og 3000 µg/ml var det en doserelatert økning i kromatide aberrasjoner. En *in-vivo* gentoksisitetstudie (mikrokjernetest) er gjennomført med paraaminosalisylysyre. Resultatene indikerer at paraaminosalisylysyre ikke forårsaket en klastogenisk effekt på mus som ble behandlet med ikke-toksiske dosenivåer (undersøkt 24 timer etter 2 daglige administreringer på 312,5 til 1250 mg/kg).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Silisiumdioksid, kolloidalt  
Dibutylsebacat  
Metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) Dispersjon 30%  
Hypromellose  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Talkum

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

Posene kan lagres ved høyst 25 °C i opptil 24 timer etter første åpning.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter av legemidlet anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Posene består av papir/lavtetthets polyuretan/aluminiumsfolie/primer/lavtetthets polyetylen.

Pakningsstørrelse på 30 poser. En kalibrert måleskje følger med.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Må ikke brukes hvis posen er oppblåst eller hvis granulatet har mistet sin lysebrune farge, og har begynt å bli mørkebrunt eller lilla.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eurocept International BV  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/896/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. april 2014

Dato for siste fornyelse: 18. desember 2018

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Ikke relevant.

### **• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

GRANUPAS 4 g enterogranulat  
paraaminosalisylysyre

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver pose inneholder 4 g paraaminosalisylysyre.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterogranulat  
30 poser  
Kalibrert måleskje

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Skal ikke tygges eller knuses.

Advarsel: Må ikke brukes hvis posen er oppblåst eller hvis granulatet har mistet sin lysebrune farge og har begynt å bli mørkebrunt eller lilla.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utl.dato.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/896/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

GRANUPAS 4g

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**POSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

GRANUPAS 4g enterogranulat  
paraaminosalisylysyre  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Skal ikke tygges eller knuses.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

Utl.dato.

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

4 g

**6. ANNET**

Advarsel: Må ikke brukes hvis posen er oppblåst eller hvis granulatet har mistet sin lysebrune farge og har begynt å bli mørkebrunt eller lilla.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **GRANUPAS 4 g enterogranulat** paraaminosalisylysyre

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva GRANUPAS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GRANUPAS
3. Hvordan du bruker GRANUPAS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GRANUPAS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva GRANUPAS er og hva det brukes mot**

GRANUPAS inneholder paraaminosalisylysyre som brukes for å behandle tuberkulose i kombinasjon med andre medisiner, hos voksne og barn i alderen 28 dager og eldre, når det foreligger resistens eller intoleranse med andre behandlinger.

#### **2. Hva du må vite før du bruker GRANUPAS**

**Bruk ikke GRANUPAS dersom:**

- du er allergisk overfor paraaminosalisylysyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har alvorlig nyresykdom.

Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar GRANUPAS.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker GRANUPAS hvis:

- du har leverproblemer eller mild eller moderat nyresykdom
- du har magesår
- du er infisert med hiv

**Barn**

Bruk av GRANUPAS er ikke anbefalt hos nyfødte barn (yngre enn 28 dager).

**Andre legemidler og GRANUPAS**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å informere legen din dersom du tar noen av følgende:

- Tuberkulosemedisiner eller etionamid (andre behandlinger mot tuberkulose)
- Vitamin B12
- Digoksin (mot hjertesykdom)

- Difenhydramin (mot allergiske reaksjoner)
- Tenofovir (til hiv-/ hepatitt B-infeksjoner)

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

GRANUPAS anbefales ikke under graviditet og skal kun brukes etter råd fra lege. Du skal ikke amme mens du tar GRANUPAS. Dette skyldes at små mengder av legemidlet kan gå over i morsmelken.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

GRANUPAS påvirker sannsynligvis ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis dette skjer, bør det rapporteres til lege eller farmasøyt.

## **3. Hvordan du bruker GRANUPAS**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### Voksne

Anbefalt dose for voksne er 1 pose tre ganger om dagen, med 1 pose hver 8. time. Det kan hende at legen din ber deg starte med en lavere dose for å unngå mulige bivirkninger.

Ikke ta mer enn 3 poser per dag. Behandlingen gis vanligvis i to år (24 måneder).

- Hell innholdet i posen i et glass tomat- eller appelsinjuice.
- Drikk blandingen straks.
- Hvis det er noe granulater igjen i glasset, hell i mer juice og drikk opp med en gang.

### Spedbarn, barn og ungdom

Dosering for spedbarn, barn og ungdom vil bli beregnet av legen, basert på pasientens kroppsvekt. Den anbefalte totale dosen per dag er 150 mg per kg kroppsvekt. Denne daglige mengden deles i to doser fordelt gjennom dagen.

- Bruk skjeen som følger med for å måle opp dosen.
- For å måle opp dosen:
  - Linjene på skjeen angir mengden (i milligram paraaminosalisylsyre). Mål opp riktig mengde som foreskrevet av legen din.
  - Legg granulene direkte i skjeen.
  - Bank skjeen på et bord for jevne ut granulater og fortsett å fylle om nødvendig.
- Strø granulater over eplemos eller yoghurt.
- Få barnet til å spise det med en gang.

### **Inntak av legemidlet**

- Ikke knus eller tygg granulater. Svelg granulater helt. Det er viktig at granulater ikke oppløses, knuses eller tygges, da det kan føre til at det ikke absorberes godt nok og kan forårsake magesmerter eller blødning.
- Ikke bruk posen hvis den er oppblåst eller dersom granulater har mistet sin lysebrune farge.
- Det kan hende at du vil se granuler (korn) i avføringen: Dette er helt normalt.

### **Dersom du tar for mye av GRANUPAS**

Snakk med lege eller apotek.

### **Dersom du har glemt å ta GRANUPAS**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Vent til neste dose, og ta så den vanlige dosen.

Spør lege, eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

I løpet av de første tre månedene av behandlingen med GRANUPAS må du være oppmerksom på eventuelle tegn på allergiske reaksjoner (for eksempel hudutslett, kløende røde flekker på huden, kløe, utslett, rennende eller kløende øyne eller tett nese) eller hepatitt (for eksempel feber, tretthet, mørk urin, blek avføring, magesmerter, gul hud og gule øyne). Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du umiddelbart ta kontakt med legen din.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer):

- svimmelhet, magesmerter (buxsmerter)
- oppkast
- kvalme
- oppblåsthet
- diaré
- bløt avføring
- rødhet i huden eller utslett
- forstyrrelser i gange og balanse

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 1000 personer):

- tap av appetitt (anoreksi)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 000 personer):

- problemer\* med skjoldbruskkjertelen
- redusert evne til å absorbere næringsstoffer fra mat
- blødninger i tarmen, gulfarging av hud eller øyne (gulsott)
- metallsmak
- kløende utslett

(\*) i pasienter som også er infisert med hiv, er problemer med skjoldbruskkjertelen og spesielt underaktiv skjoldbruskkjertel eller lave nivåer av skjoldkjertelhormoner en svært vanlig bivirkning som kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer. Regelmessig overvåkning av skjoldbruskfunksjonen er indisert for alle som lever med hiv.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 000 personer):

- redusert antall blodplater
- reduksjon i antall hvite blodceller
- reduksjon i antall røde blodceller
- reduksjon i de røde blodcellenes evne til å frigjøre oksygen
- røde flekker på huden
- lavt blodsukkernivå
- senesmerter
- hodepine
- synsforstyrrelser
- nerveskader i hender og føtter
- krystaller i urinen
- svimmelhet, langvarig blødning
- ødeleggelse av leverceller
- forhøyede leverenzymer
- vekttap

Ikke kjent bivirkninger (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- hepatitt

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale rapporteringssystemet** oppført i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer GRANUPAS**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og posen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Posene kan lagres ved høyst 25 °C i opptil 24 timer etter åpning.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at posene er oppblåste eller hvis granulatet er mørkebrunt eller lilla.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av GRANUPAS**

Virkestoffet er paraaminosalisylsyre.

Hver pose med enterogranulat inneholder 4 g paraaminosalisylsyre.

Andre innholdstoffer er kolloidalt silisiumdioksyd, dibutylsebacat, metakrylsyre-etylakrylat-kopolymer (1:1) dispersjon 30%, hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, talkum.

### **Hvordan GRANUPAS ser ut og innholdet i pakningen**

Dette legemidlet er i form av lysebrunt enterogranulat i poser.

Hver eske inneholder 30 poser. En kalibrert måleskje følger med.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nederland

### **Tilvirker**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

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

#### **Lietuva**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

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

**България**

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Česká republika**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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

FrostPharma AB

Tlf: +46 775 86 80 02

[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

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

FrostPharma AB

Sími: +46 775 86 80 02

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)**Italia****Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

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

Lucane Pharma

Tel.: + 33 153 868 750

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

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)**Norge**

FrostPharma AB

Tlf: +46 775 86 80 02

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

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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

Lucane Pharma

Tel.: + 33 153 868 750

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

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Slovenská republika**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Suomi/Finland**

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)

FrostPharma AB  
Puh/Tel: +46 775 86 80 02  
[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)

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.  
Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.