

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

GRANUPAS 4 g magasýrupolið kyrni

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 4 g af para-amínósalicýlsýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Magasýrupolið kyrni

Kornið eru smá drapplituð/ljósbrún á litinn, u.þ.b. 1,5 mm í þvermál.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

GRANUPAS er ætlað til notkunar sem hluti af viðeigandi samsettri meðferð á fjölonæmum berklum hjá fullorðnum og börnum frá 28 daga aldri þegar ekki er hægt að beita skilvirkri meðferð vegna ónæmis eða þolanleika.

Tillit skal tekið til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

##### *Fullorðnir*

4 g (einn skammtapoki) þrisvar sinnum á dag.

Ráðlagður dagsskammtur eru 4 g á 8 klukkustunda fresti. GRANUPAS má taka með mat. Hámarks dagsskammtur er 12 g. Venjuleg lengd meðferðar eru 24 mánuðir.

##### *Afnæming*

Afnæmingu má framkvæma með því að byrja á 10 mg af para-amínósalicýlsýru (PAS) í einum skammti. Þessi skammtur er tvöfaldaður á tveggja daga fresti þangað til 1 g hefur verið náð og svo aftur farið í ráðlagðan skammt. Ef smávægilegur hiti gerir vart við sig eða húðútbrot koma fram, skal farið aftur um eitt skref í skammtastærð eða aukningu sleppt í eitt skipti. Ofnæmisviðbrögð eru sjaldgæf eftir að skammtur hefur náð 1,5 g.

##### *Börn*

Stærð kjörskammta fyrir börn er óviss. Takmarkaðar lyfjahvarfaupplýsingar benda ekki til neins umtalsverðs mismunar hjá fullorðnum og börnum.

Fyrir ungbörn, börn og unglinga ræðst ákvörðun skammtastærðar af þyngd sjúklingsins, 150 mg/kg á dag, skipt niður í 2 skammta. Mæliskeið fylgir með til að mæla litla skammta undir 4 g fyrir ung börn.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og virkni GRANUPAS hjá ungbörnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

Innihaldi skammtapokans skal blanda við glas af appelsínu- eða tómatsafa. Kyrnið leysist ekki upp en ef hrært er í glasinu er komið í veg fyrir að kyrnið setjist á botninn. Drekkja skal drykkinn allan í einu og passa skal upp á að kyrni sé eftir í glasinu. Ef eitthvert kyrni verður eftir á botninum skal það gleypt þegar í stað með því að blanda smá vökva saman við. Litlir skammtar fyrir börn skulu mældir með mæliskeiðinni og dreift yfir eplamauk eða jógúrt.

Lyfinu skal kyngja um leið og það hefur verið blandað við appelsínusafann, tómatsafann, eplamaukið eða jógúrtina, á meðan kyrnið er heilt.

Hvorki má mylja né tyggja kyrnið því það skaðar hina sýrupólnu húð.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1

Alvarlegir nýrnasjúkdómar. Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ættu ekki að taka inn para-aminósalicýlsýru. Hjá sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm safnast upp hið óvirka asetýlumbrotsefni para-aminósalicýlsýrunnar.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Væg og meðal skerðing á nýrnastarfsemi

Þar sem umbrotsefni para-aminósalicýlsýrunnar skiljast að mestu leyti út með nýrahnoðrasíun, skulu sjúklingar með væga og meðal nýrnaskerðingu gæta varúðar (sjá einnig kafla 4.3)

#### Magasár

Para-aminósalicýlsýru skal notað með varúð hjá sjúklingum með magasár

#### Skerðing á lifrarstarfsemi

Para-aminósalicýlsýru skal notað með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### Eiturverkanir á lifur

Para-aminósalicýlsýra getur orsakað lifrabólgu. Fyrstu einkennin gera venjulega vart við sig innan þriggja mánaða frá upphafi lyfjameðferðarinnar og eru útbrot algengustu einkennin. Næstalgengusta einkennið er hiti og önnur minna algeng eru truflanir í starfsemi maga-og þarma, svo sem lysterleysi, ógleði eða niðurgangur. Stöðva skal lyfjameðferð ef þessi einkenni koma fram.

#### Ofurnæmi

Sjúklingurinn skal vera undir nánu eftirliti fyrstu þrjú mánuði lyfjameðferðarinnar og skal meðferð stöðvuð þegar í stað ef í ljós koma útbrot, hiti eða viðvörunareinkenni óþols. Sjá kafla 4.2 um skammtastærð fyrir afnæmingu.

#### Vanvirkni skjaldkirtils hjá sjúklingum með samtímis HIV sýkingu

Para-aminósalicýlsýra getur verið tengd aukinni hættu á vanvirkum skjaldkirtli hjá sjúklingum sem eru með samtímis HIV sýkingu. Fylgjast skal með virkni skjaldkirtils hjá sjúklingum með samtímis HIV sýkingu áður en meðferðin hefst og reglulega á meðan á meðferðinni stendur, einkum þegar para-aminósalicýlsýra er gefin með etíónamíði/próthíonamíði.

Benda ber sjúklingum á að húðin utan um kyrnið gæti sést í hægðum.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Niðurstöður úr vísindagögnum benda til eftirfarandi:

##### B12-vítamín

Frásog B12-vítamíns getur minnkað vegna para-aminósalicýlsýru með óeðlilegum frávikum rauðra blóðkorna vegna B12 skorts; sjúklingar sem hafa verið í meðferð lengur en einn mánuð skulu metnir m.t.t. B12-vítamín uppbótarmeðferðar.

##### Dígoxín

Para-aminósalicýlsýra getur skert frásog dígoxíns í þörmum, með því að hamla frásogsstarfsemi þarmafrumnanna. Fylgjast skal með sermisgildum dígoxíns hjá sjúklingum í samhliða meðferð.

##### Ethíónamíð

Samhliða lyfjagjöf para-aminósalicýlsýru og ethíónamíðs getur aukið aukaverkanir para-aminósalicýlsýrunnar, sérstaklega á meltingarfæri, t.d. gulu, lifrabólgu, ógleði, uppköst, niðurgang, kvíðverki eða lystarleysi. Hætta skal inntöku ethíónamíðs ef þessar aukaverkanir eru umtalsverðar.

##### Dífenhýdramín

Þetta lyf skerðir frásog para-aminósalicýlsýru frá meltingarvegi og á ekki að taka inn samhliða.

##### Andretróveirulyf

Í rannsókn á milliverkunum milli lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum með para-aminósalicýlsýru kalsíum (PAS-Ca) samsetningu minnkaði útsetning fyrir tenófóvíri um það bil 3-falt þegar það var gefið samhliða mörögum 4000 mg skömmtum af PAS-Ca samanborið við gjöf tenófóvírs eingöngu. Fyrirkomulagið á bak við þessa milliverkun er óþekkt. Engin klínísk gögn um milliverkanir liggja fyrir til að ákvarða mikilvægi þessarar milliverkunar við núverandi PAS samsetningu, en huga skal að hugsanlegri hættu á minnkaðri verkun tenófóvírs þegar það er gefið samhliða para-aminósalísýlsýru.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun para-aminósalicýlsýru á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

GRANUPAS er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Útgefið efni um notkun para-aminósalicýlsýru á meðgöngu hefur ávallt tekið til samhliða meðferðar með öðrum lyfjum lyfjum.. Þar sem ekki eru fyrir hendi fullnægjandi rannsóknir á para-aminósalicýlsýru hjá mönnum, skal ekki gefa para-aminósalicýlsýru á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

##### Brjóstagjöf

Para-aminósalicýlsýra skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif para-aminósalicýlsýra á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota GRANUPAS.

### Frjósemi

Það eru ekki til neinar upplýsingar um áhrif para-aminósalicýlsýru á frjósemi.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Para-aminósalicýlsýra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggisatriðum

Algengustu aukaverkanir voru tengdar meltingarfærum. Ofnæmisviðbrögð í húð voru líka algeng sem og aukaverkanir tengdar taugakerfi..

#### Skrá yfir aukaverkanir

Allar aukaverknir eru skráðar hér að neðan eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum),. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð- og eitlar</i>	Koma örsjaldan fyrir	Blóðflagnafæð, purpuri, hvítfrumnafæð, blóðleysi, methemóglóbíndreyri, kyningahrap
<i>Efnaskipti og næring</i>	Mjög sjaldgæf	Vanvirkni skjaldkirtils*
	Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurskortur
<i>Taugakerfi</i>	Koma örsjaldan fyrir	Verkir í sinum, höfuðverkur, sjóntruflanir, úttaugakvilli, sundl
	Algengar	Svimi, jafnvægistruflanir
<i>Meltingarfæri</i>	Algengar	Kviðverkir, uppköst, ógleði, uppþemba, niðurgangur, linar hægðir
	Sjaldgæfar	Lystarstol
	Mjög sjaldgæf	Vanfrásog*, magasár, blæðing í meltingarvegi, gula, málmbragð í munni
<i>Lifur og gall</i>	Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga
<i>Húð og undirhúð</i>	Algengar	Ofnæmisviðbrögð í húð, húðútbrot
	Mjög sjaldgæf	Ofsakláði
<i>Nýru og þvægfæri</i>	Koma örsjaldan fyrir	Kristallar í þvagi
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>	Koma örsjaldan fyrir	Lækkað prótrombín, lifrarfrumulýsa. Aukning á alkalískum fosfatasa, transamínösom. Þyngdartap

\* Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér fyrir neðan.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Vanvirkni skjaldkirtils

Vanvirkni í skjaldkirtli hjá sjúklingum með samtímis HIV sýkingu er mjög algeng og kemur fyrir hjá  $\geq 1/10$  einstaklingum, einkum þegar para-aminósalisýlsýra er gefin með etíónamíði/próthíonamíði.

### Vanfrásogsheilkenni

Vanfrásogsheilkenni getur komið fram hjá sjúklingum sem taka inn para-aminósalicýlsýru, en venjulega kemur það ekki fram að fullu. Full einkenni heilkennisins eru fituskita, óeðlilegt mynstur á smágirni við röntgen myndatöku, visnar þarmatotur, lágt kólesteról, skert frásog D-xýlósa og járns. Frásog þriglýseríða er alltaf eðlileg.

### Börn

Reikna má með að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum verði sá sami og hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin reynsla er af ofskömmun hjá mönnum. Komi til ofskömmunar er mælt með að fylgjast með einkennum um aukaverkanir hjá sjúklingnum og hefja einkenameðferð tafarlaust.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf við mýkóbakteríum, berklalyf, ATC-flokkur: J04AA01.

### Virgni

Aminósalicýlsýra er bakteríuhemjandi gegn *Mycobacterium tuberculosis*. Hún hamlar þróun ónæmis gegn streptómýcíní og ísóníasíði.

Verkunarháttur para-aminósalicýlsýru líkist verkunarhætti sulfónamíða, hún keppir við paramínóbenzóic sýru (PABA) um tvíhýdrópteróat lígasa (DHP), lykilensím í lífmyndun fólata. Eftir sem áður reynist para-aminósalicýlsýran veikari hemill DHP í tilraunaglassi, sem eykur líkur á að hún beinist gegn öðrum skotmörkum.

### **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásog

GRANUPAS er magasýruþolið lyf og þar af leiðandi veitir sýruþolið yfirborð kynnisins vörn gegn niðurbroti í maganum og kemur þar með í veg fyrir myndun meta-aminófenóls (þekkt lifrareitur). Litla kynnið er hannað til að komast framhjá þeim höftum sem eru á magatæmingu stærri agna. Við hlutlaust sýrustig eins og fyrirfinnst í smáþörmum eða í sýruhlutlausu fæði, leysist sýruþolna húðin upp á innan við einni mínútu.

Fara verður varlega í inntöku kynnisins til að verja magasýruþolna yfirborðið, best er að blanda því í súra fæðu við inntöku.

Þar sem kynnið er varið með sýruþolnum hjúp, fer upptaka ekki fram fyrir en eftir að það fer úr maganum. Húðin utan um kynnið verður eftir og gæti sést í hægðum.

Í lyfjahvarfarannsókn á heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum (N=11) sem fengu stakan skammt (4 g) var tími að 2 µg/ml sermisþéttni aminósalicýlsýru 2 klukkustundir (á bilinu 45 mínútur til 24 klst.); meðaltími að hámarksþéttni var 6 klst (á bilinu 1,5 - 24 klst.); meðalhámarksþéttni var 20 µg/ml (á bilinu 9 til 35µg/ml); þéttin 2 µg/ml hélst að meðaltali í um 8 klukkustundir (bil 5-9,5 klst.) 1 µg/ml þéttin hélst að meðaltali í um 8,8 klst (bil 6-11,5 klst.).

### Dreifing

Para-aminósalicýlsýra dreifist á ýmsa vefi og vökva, þar á meðal lungu, nýru, lifur og lífhimnuvökva. Þéttin í brjósthol- og liðvökva er nokkurn veginn sú sama og í blóðvökva. Lyfið fer ekki yfir blóðheila þröskuldinn hjá sjúklingum nema bólgur séu í himnum, þegar styrkur para-aminósalicýlsýru í heila-og mænuvökva er um það bil 10 til 50% af þéttin í blóðvökva. Ekki er vitað hvort hún fer yfir fylgju. Lítið magn af þessu lyfi dreifist í mjólk og gall. Próteinbinding í blóðvökva er um það bil 50 til 60%, hreyfiorkudreifing hefur helmingunartíma 0,94 klukkustundir og dreifingarrúmmál 1,001 l/kg.

### Umbrot

Para-aminósalisýlsýra er asetýleruð í lifur og breytt í óvirkt umbrotsefni, N-asetýl-para-aminósalisýlsýru, sem hefur enga bakteríuheftandi virkni. Helmingunartími í blóðvökva þessa efnis er um það bil 1 klukkustund, þéttin breytist óverulega við truflun á starfsemi lifrar. Þéttin umbrotsefnisins getur aukist í tilvikum nýrnabilunar.

Helstu umbrotsefni para-aminósalicýlsýru eru framleidd með samtengingu með glýsínin í para-aminósalicýlurea sýru (PASU) (allt að 25% af skammtinum) og með N-asetýl í N-asetýl para-aminósalicýlsýra (Ac-PAS) (allt að 70% af skammtinum). Saman mynda þau meira en 90% af heildar umbrotsefnum PAS sem finnast í þvagi.

### Brotthvarf

Í rannsókn á stökum skammti var helmingunartími para-aminósalicýlsýru, í blóðvökva gefið sem GRANUPAS,  $1,62 \pm 0,85$  klst.

Para-aminósalicýlsýra og umbrotsefni hennar skiljast út með nýrahnoðrasíun og píplaseytingu. Uppsafnaður útskilnaður para-aminósalicýlsýru eftir 24 klukkustundir er 84% af 4 g skammti til inntöku, 21% sem para-aminósalicýlsýra og 63% sem asetýlerað form. Asetýlunarferlið er ekki erfðafræðilega ákvarðað eins og raunin er hjá ísóníazíði.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Takmarkaðar upplýsingar úr rannsókn á rottufóstri, þar sem dýrin fengu natríum amínsalt (3,85-385 mg/kg) liggja fyrir. Beinagallar komu einungis fram við 77 mg/kg og aukinn fósturþungi var skráður í öðrum skömmtum. Aðrar vanskapanir sáust, en nákvæmt eðli þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Sú staðreynd að þessi áhrif voru ekki skammtaháð bendir til að þau hafi ekki klíníska þýðingu en það er tekið fram að niðurstöður komu fram við lægri skammta en ráðlagða meðferðarskammta. Natríum amínsalt hafði engin áhrif á fóstur hjá kaninum, en taka skal fram að skammtar voru undir ráðlögðum meðferðarskömmtum.

Natríum aminósalicýlsýra olli ekki stökkbreytingum í Ames prófi TA 100. Í mannaeitolfrumu-ræktunum sáust ekki *in vitro* litningaskemmandi litlaus rof, litningarof, samlitna rof eða litnings-þráðartilfærsla við 153 eða 600 µg/ml en við 1500 og 3000 µg/ml sást skammtatengd aukning í litningaskemmdum. *In vivo* rannsókn á eiturverkun á erfðaeefni (smákjarnapróf) hefur farið fram með

para-aminósalísýlsýru. Niðurstöður benda til að para-aminósalísýsýra teljist ekki valda litningabrenslun hjá músum sem fengu skammtastærðir sem ekki höfðu eiturverkun (skoðað 24 tímum eftir 2 skammta daglega með 312,5 til 1.250 mg/kg).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Kísildíoxíðkvoða  
Díbútýlsebasat  
Metakrýlsýra - etýlakrýlat samfjöllíða (1:1) Dreifing 30%  
Hýprómellósutalat  
Örkristallaður sellúlósi  
Talk

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

Skammtapokana má geyma við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst. eftir opnun.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægra hitastig en 25°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Skammtapokarnir eru úr pappír/lágbéttni pólýetýleni/álpynnu/vísi/lágbéttni pólýetýleni

Pakningastærð er 30 skammtapokar. Kvörðuð mæliskeið fylgir með.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ekki má nota skammtapokann ef hann er útblásinn eða ef kyрниð hefur glatað ljósbrúnum lit sínum og eru að verða dökkbrún eða rauðfjólublá.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKADSLEYFISHAFI**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Hollandi

## **8. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/896/001



**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 07. apríl 2014.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. desember 2018

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Eurocept International BV  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Hollandi

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Á ekki við.

### **• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**PAPPAASKJA**

**1. HEITI LYFS**

GRANUPAS 4 g magasýruþolið kyrni  
para-amínósalicýlsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtapoki inniheldur 4 g af para-amínósalicýlsýru.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Magasýruþolið kyrni  
30 skammtapokar  
Kvörðuð mæliskeið

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Má hvorki tyggja né mylja.

Varúð: Notið ekki ef skammtapoki er útblásinn eða ef kyrnið hefur tapað ljósbrúna lit sínum og er orðið dökkbrúnt eða fjólublátt.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægra hitastig en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Tragans 5  
1244 RL Ankeveen  
Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/896/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

GRANUPAS 4 g

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

GRANUPAS 4 g magasýruþolið kyrni  
para-aminósalicýlsýra  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Má hvorki tyggja né mylja.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

4 g

**6. ANNAD**

Varúð: Notið ekki ef skammtapoki er útblásinn eða ef kyrnið hefur tapað ljósbrúna lit sínum og er orðið dökkbrúnt eða fjólublátt.



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### GRANUPAS 4 g magasýruþolið kyrni para-aminósalicýlsýra

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um GRANUPAS og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota GRANUPAS
3. Hvernig nota á GRANUPAS
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á GRANUPAS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um GRANUPAS og við hverju það er notað**

GRANUPAS inniheldur para-aminósalicýlsýru sem er notað hjá fullorðnum og börnum frá 28 daga aldri, við ónæmum berklum, samhliða öðrum lyfjum ef um ræðir ónæmi eða óþol fylgir meðferðinni.

#### **2. Áður en byrjað er að nota GRANUPAS**

**Ekki má nota GRANUPAS:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir para-aminósalicýlsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm

Ef þú ert ekki viss, talaðu þá við lækni eða lyfjafræðing áður en þú tekur inn GRANUPAS.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en GRANUPAS er notað:

- ef þú átt við lifrar eða nýrnvandamál
- ef þú er með magasár
- ef þú ert sýkt/-ur af HIV

**Börn**

Ekki er mælt með notkun GRANUPAS hjá nýfæddum börnum (undir 28 daga aldri).

**Notkun annarra lyfja samhliða GRANUPAS**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það er sérstaklega mikilvægt að láta lækni vita ef þú tekur inn eitthvað af neðangreindu:

- Berklalyf eða ethíonamíð (önnur lyf við berklum)
- B12-vítamín
- Digoxín (við hjartasjúkdómi)

- Dífenhýdramín (við ofnæmisviðbrögðum)
- Tenofovir (við HIV/lifrabólgu B sýkingum)

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

GRANUPAS er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu og einungis má nota það ef það er ráðlagt af lækni.

Ekki gefa brjóst meðan á GRANUPAS meðferð stendur. Lyfið getur farið í litlum mæli út í brjóstamjólkina.

### **Akstur og notkun véla**

GRANUPAS er ólíklegt til að hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef svo fer ber að tilkynna það til læknisins eða lyfjafræðings.

## **3. Hvernig nota á GRANUPAS**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Fullorðnir

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 1 skammtapoki þrisvar sinnum á dag, það er 1 skammtapoka á 8 klst. fresti. Læknirinn gæti þurft að byrja á lægri skammti til að koma í veg fyrir hugsanlegar aukaverkanir.

Ekki taka meira en 3 skammtapoka á dag. Venjulega stendur meðferð yfir í tvö ár (24 mánuði).

- Blandið innihaldi skammtapokans í tómát- eða appelsínusafa.
- Drekkið strax
- Ef eitthvert kyrni verður eftir á botninum, blandið smá safu saman við og skal það drukkið þegar í stað.

### Notkun handa ungbörnum, börnum, og unglingum

Fyrir ungbörn, börn og unglinga mun ákvörðun skammtastærðar ráðast af líkamsþyngd sjúklingsins. Mælt er með 150 mg/kg á dag, skipt niður í 2 inntökur.

- Notið meðfylgjandi mæliskeið til að mæla skammtana.
- Til að mæla skammtana:
  - Mælistrik á skeiðinni segja til um magn (mg af para-amínósalicýlsýru). Takið það magn sem læknirinn ávísað.
  - Setjið kyrnið beint í skeiðina.
  - Bankið skeiðinni létt á borðið svo að yfirborð kyrnisins sé lárétt. Bætið við kyrni ef þörf er á.
- Dreifið kyrninu yfir eplamauk eða jógúrt.
- Látið barnið borða skammtinn þegar í stað.

### **Um inntöku lyfsins**

- Kyrni má hvorki mylja né tyggja. Kyngið kyrninu heilu. Mikilvægt er að leysa kyrnið ekki upp, mylja það eða tyggja, því þá gæti svo farið að þau frásogist ekki sem skyldi og að þau valdi magaverk eða blæðingu.
- Notið ekki ef skammtapoki er útblásinn eða ef kyrnið hefur tapað ljósbrúnum lit sínum.
- Kyrni geta sést í hægðum, en það er eðlilegt.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af GRANUPAS en mælt er fyrir um**

Talaðu við lækni eða lyfjafræðing.

### **Ef gleymist að taka GRANUPAS**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Bíðið þar til kemur að næstu inntöku, og takið þá venjulegan skammt.  
Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Fyrstu þrjú mánuði meðferðar með GRANUPAS er þörf á að vera vakandi fyrir hvers kyns einkennum um ofnæmisviðbrögð (t.d. húðútbrot, klæjandi rauðir blettir á húðinni, kláði, útbrot, tárbot eða klæjandi augu eða stíflað nef) eða um lifrabólgu (t.d. sóttthiti, þreyta, dökkt þvag, ljósar hægðir, kviðverkir, gula í húð og augum). Ef vart verður við einhver þessara einkenna verður tafarlaust að hafa samband við lækninn.

Algengar aukaverkanir (geta koma fyrir hjá meira en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- svimi,
- kviðverkir,
- uppköst,
- ógleði,
- uppþemba,
- niðurgangur,
- lausar hægðir,
- húðroði eða útbrot,
- truflun á göngulagi og jafnvægi.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- lystarleysi (lystarstol)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum):

- skjaldkirtilsvandamál\*,
- skert frásog næringarefna úr fæðu,
- magasár,
- blæðingar í meltingarvegi,
- gulnun á húð eða augum (gula),
- málmbragð í munni,
- útbrot með kláða.

(\*) hjá einstaklingum sem eru einnig með HIV sýkingu er skjaldkirtilsvandamál og sérstaklega vanvirkur skjalkirtill eða lág gildi skjaldkirtilhormóns mjög algengar aukaverkanir sem geta haft áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum. Ástæða er til að fylgjast reglulega með starfsemi skjaldkirtils hjá öllum sem eru með HIV.

Koma örsjaldan fyrir aukaverkanir (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum):

- fækkun blóðflagna,
- rauðir blettir á húð,
- fækkun hvítra blóðkorna,
- fækkun rauðra blóðkorna,
- minnkuð geta rauðra blóðkorna til þess að losa frá sér súrefni,
- lágur blóðsykur,
- verkir í sinum,
- höfuðverkur,
- sjóntruflanir,
- taugaskemmdir í höndum og fótum,
- sundl,

- kristallar í þvagi,
- lengdur blæðingartími,
- eyðilegging lifrarfrumna,
- hækkuð lifrarendím,
- þyngdartap.

Tíðni ekki þekkt aukaverkanir (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- lifrabólga

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á GRANUPAS

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og skammtapokunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægra hitastig en 25°C. Skammtapakana má geyma við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst. eftir opnun.

Ekki skal nota lyfið ef skammtapoki er útblásinn eða ef kyrnið hefur tapað ljósbrúna lit sínum og er orðið dökkbrúnt eða fjólublátt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### GRANUPAS inniheldur

Virka innihaldsefnið er paraamínósalicýlsýra.

Hver skammtapoki af magasýruþolnu kyrni inniheldur 4 g af para-amínósalicýlsýru.

Önnur innihaldsefni eru kísildíoxíðkvoða, díbútýlsebasat, metakrýlsýra - etýlakrýlat samfjölliða (1:1) dreifing 30%, hýprómellósa, örkristallaður sellilósi, talkúm.

### Lýsing á útliti GRANUPAS og pakkningastærðir

Þetta lyf er í formi ljósbrúns magasýruþolins kyrnis í skammtapokum.

Hver askja inniheldur 30 skammtapoka. Kvörðuð mæliskeið fylgir með.

### Markaðsleyfishafi

Eurocept International BV  
 Trapgans 5  
 1244 RL Ankeveen  
 Hollandi

### Framleiðandi

Eurocept International BV  
 Trapgans 5  
 1244 RL Ankeveen

Hollandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: +46 775 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

**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: +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)

**Ísland**

FrostPharma AB

Sími: +46 775 86 80 02

[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: +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)

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.