

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GRANUPAS 4 g, granulés gastro-résistants

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 4 g d'acide para-aminosalicylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés gastro-résistants

Les granulés sont petits, d'environ 1,5 mm de diamètre, et de couleur blanc cassé/ marron clair.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

GRANUPAS est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multi-résistante chez les adultes et la population pédiatrique âgée de 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance (voir rubrique 4.4).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Adultes*

4 g (un sachet) 3 fois par jour.

La posologie recommandée est de 4 g toutes les 8 heures. GRANUPAS peut être pris avec l'alimentation.

La posologie quotidienne maximale est 12 g. La durée habituelle du traitement est de 24 mois.

##### *Désensibilisation*

La désensibilisation peut être obtenue en commençant par administrer une dose de 10 mg d'acide para-amino salicylique (PAS) en une fois. Puis cette dose est doublée tous les 2 jours jusqu'à atteindre 1 gramme, la posologie étant ensuite fractionnée selon le schéma habituel d'administration. En cas d'apparition d'une légère augmentation de température ou d'une éruption cutanée, il convient de revenir à la dose précédente ou de suspendre pendant une période l'augmentation progressive des doses.

Ce type de réactions est rare au-delà d'une dose totale de 1,5 g.

##### *Population pédiatrique*

La posologie optimale chez l'enfant est incertaine. Les données pharmacocinétiques, limitées, suggèrent qu'il n'existe pas de différence significative entre adultes et enfants.

Chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, la posologie doit être adaptée au poids du patient : 150 mg/kg par jour, répartis en 2 prises. Une cuillère-mesure est fournie afin de mesurer de faibles doses, inférieures à 4 g, pour le jeune enfant.

La sécurité et l'efficacité de GRANUPAS chez le nouveau-né n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale.

Le contenu d'un sachet peut être mélangé à un verre de jus d'orange ou de jus de tomate. Les granulés ne vont pas se dissoudre, mais en remuant le jus dans le verre cela aidera à les remettre en suspension s'ils tombent au fond du verre. Le verre doit être bu en une fois, en s'assurant que des granulés ne restent pas au fond du verre. Tout granulé resté au fond du verre doit être avalé immédiatement en rajoutant une petite quantité de jus.

Les petites doses chez l'enfant peuvent être mesurées à l'aide de la cuillère-mesure fournie et administrées en saupoudrant les granulés sur de la compote de pomme ou un yaourt.

Le médicament doit être avalé immédiatement après mélange avec du jus d'orange ou de tomate, de la compote de pommes ou un yaourt, tant que les granulés sont intacts.

Les granulés ne doivent être ni croqués, ni mâchés afin de préserver l'enrobage gastro-résistant.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance rénale sévère. Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ne doivent pas prendre l'acide para-aminosalicylique. Les patients atteints d'une pathologie rénale sévère risquent d'accumuler le métabolite acétylé, inactif de l'acide para-aminosalicylique.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Insuffisance rénale légère à modérée

Les métabolites de l'acide para-aminosalicylique étant en majorité excrétés par filtration glomérulaire, la prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir aussi rubrique 4.3).

#### Ulcère gastrique

L'acide para-aminosalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'ulcère gastro-duodéal.

#### Insuffisance hépatique

L'acide para-aminosalicylique doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

#### Toxicité hépatique

L'acide para-aminosalicylique peut entraîner une hépatite. Les premiers symptômes apparaissent généralement dans les trois mois suivant le début du traitement, le plus fréquent étant un rash, suivi de fièvre, et beaucoup plus rarement, de troubles gastro-intestinaux tels qu'anorexie, nausées ou diarrhée. Si de tels symptômes apparaissent, il convient d'interrompre immédiatement le traitement.

#### Hypersensibilité

Il convient de surveiller avec attention le patient pendant les trois premiers mois de traitement, et d'interrompre immédiatement ce dernier dès les premiers signes de rash, de fièvre ou d'autres signes précurseurs d'intolérance. Voir rubrique 4.2 pour les ajustements de dose dans le cadre de la désensibilisation.

## Hypothyroïdie chez les patients co-infectés par le VIH

L'acide para-aminosalicylique peut être associé à un risque accru d'hypothyroïdie chez les patients co-infectés par le VIH. La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patients co-infectés par le VIH avant de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement, en particulier lorsque l'acide para-aminosalicylique est co-administré avec éthionamide / prothionamide.

Les patients doivent être informés que l'enveloppe des granulés peut se retrouver dans les selles.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les données ci-dessous sont issues de la littérature.

#### Vitamine B12

L'absorption de la vitamine B12 peut être réduite par la prise d'acide para-aminosalicylique. Si elle devient cliniquement patente, la carence en vitamine B12 se manifeste par des anomalies érythrocytaires. Le taux de vitamine B12 doit être suivi chez les patients traités depuis plus d'un mois.

#### Digoxine

L'acide para-aminosalicylique peut entraîner une diminution de l'absorption gastro-intestinale de digoxine, en inhibant la fonction d'absorption des cellules intestinales. Les taux plasmatiques de digoxine doivent être surveillés chez les patients recevant un traitement concomitant.

#### Ethionamide

L'administration concomitante d'acide para-aminosalicylique et d'éthionamide peut intensifier les effets indésirables survenant avec l'acide para-aminosalicylique, et notamment les effets gastro-intestinaux tels que ictère, hépatite, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ou anorexie. Le traitement par éthionamide doit être arrêté si ces effets sont importants.

#### Diphénylhydramine

Ce médicament diminue l'absorption gastro-intestinale de l'acide para-aminosalicylique et ne doit pas être administré de façon concomitante.

#### Antirétroviraux

Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec une formulation d'acide para-aminosalicylique de calcium (PAS-Ca) chez des sujets sains, l'exposition au tenofovir a quasiment été divisé par trois lors de l'administration concomitante avec de multiples doses de 4000 mg de PAS-Ca comparé à une administration de tenofovir seul. Le mécanisme d'action de cette interaction est inconnu. Aucune donnée clinique d'interaction n'est disponible pour déterminer la pertinence de celle-ci avec la formulation de PAS actuelle, il faut cependant prêter attention au risque potentiel d'une baisse d'efficacité du tenofovir lors d'une co-administration avec l'acide para-aminosalicylique.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acide para-aminosalicylique chez la femme enceinte. Des études menées chez l'animal ont montré une embryotoxicité (voir rubrique 5.3).

GRANUPAS n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Les données rapportées dans la littérature relatives à l'utilisation de l'acide para-aminosalicylique chez la femme enceinte concernent toujours un ensemble de produits co-administrés. En l'absence d'études adéquates et correctement menées avec l'acide para-aminosalicylique chez l'Homme, l'acide para-aminosalicylique ne doit être administré chez les femmes enceintes qu'en cas de réelle nécessité.

#### Allaitement

L'acide para-aminosalicylique est excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'acide para-aminosalicylique chez les nouveaux-nés/nourrissons. GRANUPAS ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet de l'acide para-aminosalicylique sur la fertilité.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'acide para-aminosalicylique a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux. Les réactions cutanées d'hypersensibilité sont également fréquentes, ainsi que les effets indésirables liés au système nerveux.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

| <b>Classe de systèmes d'organes</b>                        | <b>Fréquence</b>       | <b>Effets indésirables</b>  |
|--|------------------------|---|
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> | Très rare              | Thrombocytopénie, purpura, leucopénie, anémie, méthémoglobinémie, agranulocytose                            |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>          | Rare                   | Hypothyroïdie*  |
|  | Très rare              | Hypoglycémie  |
| <i>Affections du système nerveux</i>                       | Très rare              | Douleurs tendineuses, céphalées, anomalies visuelles, neuropathies périphériques, étourdissements           |
|  | Fréquent               | Vertiges, syndrome vestibulaire   |
| <i>Affections gastro-intestinales</i>                      | Fréquent               | Douleurs abdominales, vomissements, nausées, ballonnements, diarrhée, selles molles                         |
|  | Peu fréquent           | Anorexie  |
|  | Rare                   | Syndrome de malabsorption*, ulcère gastro-duodénal, saignements gastro-intestinaux, ictère, goût métallique |
| <i>Affections hépatobiliaires</i>                          | Fréquence indéterminée | Hépatite  |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>       | Fréquent               | Réactions cutanées d'hypersensibilité, rash cutané  |
|  | Rare                   | Urticaire   |

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| <i>Affections du rein et des voies urinaires</i> | Très rare | Cristallurie   |
| <i>Investigations</i>                            | Très rare | Diminution des taux plasmatiques de prothrombine, hépatocytolyse. Augmentation des taux plasmatiques de phosphatases alcalines et de transaminases.<br>Perte de poids. |

\*voir la description des effets indésirables sélectionnés ci-dessous

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie chez les patients co-infectés par le VIH est un effet indésirable très fréquent et se produit chez  $\geq 1 / 10$  sujets, en particulier lorsque le PAS est administré avec éthionamide / prothionamide.

#### Syndrome de malabsorption

Un syndrome de malabsorption peut se développer chez les patients traités par l'acide para-aminosalicylique, mais il est généralement partiel. Le tableau clinique complet comprend une stéatorrhée, un aspect anormal à la radiologie de l'intestin grêle, une atrophie des villosités, un taux de cholestérol bas, une absorption réduite du D-xylose et du fer. L'absorption des triglycérides reste normale.

#### Population pédiatrique

Les mêmes niveaux de fréquence, de type et de sévérité des effets indésirables observés chez l'adulte sont attendus chez l'enfant.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage chez l'Homme n'a été rapporté. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition de signes ou de symptômes d'un quelconque effet indésirable et de mettre immédiatement en place un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Antimycobactériens, Antituberculeux  
Code ATC: J04AA01

#### Mécanisme d'action

L'acide aminosalicylique est un agent bactériostatique actif sur *Mycobacterium tuberculosis*. Il inhibe la résistance bactérienne induite par la streptomycine et l'isoniazide.

Le mécanisme d'action de l'acide para-aminosalicylique est semblable à celui des sulfamides, étant en compétition avec l'acide paraminobenzoïque (PABA) pour la dihydroptéroate synthétase (DHP), une enzyme clé dans la biosynthèse des folates. Cependant, l'acide para-aminosalicylique apparaît comme un faible inhibiteur de la DHP *in vitro*, suggérant une éventuelle autre cible.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

## Absorption

GRANUPAS est une formulation gastro-résistante et, par conséquent, l'enrobage gastro-résistant des granulés constitue une protection contre la dégradation dans l'estomac, empêchant ainsi la formation de méta-aminophénol (un toxique hépatique bien connu). Les petits granulés sont conçus pour ne pas être bloqués comme les grosses particules lors de la vidange gastrique. Dans des conditions de pH neutre, telles que dans l'intestin grêle ou mélangé à des denrées alimentaires neutres, l'enrobage gastro-résistant est dissous dans la minute.

Il faut veiller, lors de l'administration de ces granulés, à protéger leur enrobage gastro-résistant en les maintenant dans un aliment acide lors de la prise.

En raison de l'enrobage gastro-résistant des granulés, l'absorption ne débute que lorsque ceux-ci quittent l'estomac. L'enveloppe molle des granulés persiste et peut se retrouver dans les selles.

Dans une étude pharmacocinétique en dose unique (4 g) chez des volontaires sains adultes ( $N = 11$ ), le temps pour obtenir un taux sérique de 2  $\mu\text{g/mL}$  d'acide aminosalicylique était de 2 heures avec un intervalle de 45 minutes à 24 heures ; le temps médian pour atteindre le pic des concentrations sériques était de 6 heures avec un intervalle allant de 1,5 à 24 heures ; le pic moyen était de 20  $\mu\text{g/mL}$  avec un intervalle de 9 à 35  $\mu\text{g/mL}$ . Une concentration plasmatique de 2  $\mu\text{g/mL}$  a été maintenue en moyenne 8 heures avec un intervalle de 5 à 9,5 h, et une concentration plasmatique de 1  $\mu\text{g/mL}$  a été maintenue en moyenne 8,8 heures avec un intervalle de 6 à 11,5 heures.

## Distribution

L'acide para-aminosalicylique est distribué dans divers tissus et liquides de l'organisme, y compris les poumons, les reins, le foie et le liquide péritonéal. Les concentrations dans le liquide pleural ou synovial sont proches de celle du plasma. Le médicament ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique sauf en cas de méningite, et dans ces conditions la concentration de l'acide para-aminosalicylique dans le liquide céphalorachidien atteint environ 10 à 50% de celle du plasma. On ignore si l'acide para-aminosalicylique traverse la barrière placentaire. De petites quantités se retrouvent dans le lait et la bile.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 à 60%, la demi-vie de distribution est de 0,94 heures et le volume de distribution de 1,001 L/kg.

## Biotransformation

L'acide para-aminosalicylique est acétylé dans le foie et transformé en métabolite inactif, l'acide N-acétyl-para-aminosalicylique, qui est dépourvu d'activité bactériostatique. La demi-vie plasmatique de cet agent est d'environ 1 heure, la concentration n'étant pas significativement modifiée en cas de dysfonctionnement hépatique. La concentration de ce métabolite est en revanche augmentée en cas d'insuffisance rénale.

Les principaux métabolites du PAS sont produits par conjugaison à la glycine dans le cas de l'acide para-aminosalicylurique (PASU) pour un maximum de 25% de la dose, et au N-acétyl dans le cas de l'acide N-acétyl-para-aminosalicylique (Ac-PAS) pour un maximum de 70 % de la dose. Ensemble, ils représentent plus de 90% des métabolites du PAS retrouvés dans les urines.

## Élimination

Dans une étude pharmacocinétique en dose unique, la demi-vie plasmatique de l'acide para-aminosalicylique administré sous forme de GRANUPAS était de  $1,62 \pm 0,85$  h.

L'acide para-aminosalicylique et ses métabolites sont excrétés par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. L'excrétion cumulative de l'acide para-aminosalicylique après 24 heures est de 84% pour une dose orale de 4 g, 21% sous forme d'acide para-aminosalicylique et 63% sous forme acétylée. Contrairement à l'isoniazide le processus d'acétylation n'est pas génétiquement déterminé.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les données d'une étude de développement embryo-foetal, dans laquelle il a été administré de l'aminosalicylate de sodium (3,85 à 385 mg / kg) chez le rat sont limitées. Des anomalies osseuses ont été observées uniquement à 77 mg / kg, et une augmentation du poids du fœtus a été notée avec les autres doses. D'autres malformations dont la nature est inconnue ont été observées. L'absence d'une relation dose-réponse suggère que les résultats ne sont pas cliniquement pertinents, mais il est à noter que ces résultats ont été observés à des doses inférieures à celles proposées en clinique. Chez le lapin, l'aminosalicylate de sodium n'a eu aucun effet sur le développement embryo-foetal, mais les doses évaluées étaient inférieures à celles proposées en clinique.

L'aminosalicylate de sodium n'était pas mutagène dans le test d'Ames souche TA 100. Dans les cultures de lymphocytes humains des effets clastogènes *in vitro* de cassures achromatiques, isochromatiques ou de chromatides, ou des translocations de chromatides n'ont pas été observés à 153 ou 600 µg/mL, cependant à 1500 et à 3000 µg/mL il a été observé une augmentation dose-dépendante des aberrations de chromatides. Une étude de génotoxicité *in vivo* (test de micronoyaux) a été réalisée avec l'acide para-aminosalicylique. Les résultats indiquent que l'acide para-aminosalicylique est considéré comme n'ayant pas d'effet clastogène chez les souris traitées à des doses non toxiques (24 heures après 2 administrations quotidiennes de 312,5 à 1250 mg / kg).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Silice colloïdale hydratée

Sebacate de dibutyle

Dispersion à 30 pour cent de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)

Hypromellose

Cellulose microcristalline

Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Les sachets peuvent être conservés à une température inférieure à 25°C jusqu'à 24 heures après la première ouverture.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Sachets constitués de papier / polyéthylène basse densité / feuille d'aluminium / vernis / polyéthylène basse densité.

Boîte de 30 sachets. Une cuillère-mesure est fournie.



## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les granulés ne doivent être ni croqués ni mâchés.

Ne pas utiliser si le sachet est gonflé ou si les granulés ont perdu leur couleur marron clair et sont devenus brun foncé ou violet.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
les Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/896/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 07 avril 2014.

Date du dernier renouvellement: 18 décembre 2018.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
les Pays-Bas

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

### • Mesures additionnelles de minimisation du risque

Sans Objet

### • Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Sans Objet

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETUI CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GRANUPAS 4 g, granulés gastro-résistants  
acide para-aminosalicylique

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque sachet contient 4 g d'acide para-aminosalicylique

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés gastro-résistants  
30 sachets  
Cuillère-mesure

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Ne pas mâcher ni croquer.

Attention : ne pas utiliser si le sachet est gonflé ou si les granulés ont perdu leur couleur marron clair, et sont devenus brun foncé ou violet.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
les Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/896/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GRANUPAS 4g

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SACHET**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

GRANUPAS 4 g, granulés gastro-résistants  
acide para-aminosalicylique  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Ne pas mâcher ni croquer.  
Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

4 g

**6. AUTRES**

Attention : ne pas utiliser si le sachet est gonflé ou si les granulés ont perdu leur couleur marron clair, et sont devenus brun foncé ou violet.



**B. NOTICE**

## Notice: Information de l'utilisateur

### GRANUPAS 4 g, granulés gastro-résistants acide para-aminosalicylique

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que GRANUPAS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GRANUPAS
3. Comment prendre GRANUPAS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver GRANUPAS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que GRANUPAS et dans quel cas est-il utilisé?

GRANUPAS contient de l'acide para-aminosalicylique qui est utilisé, chez les adultes et les enfants âgés de 28 jours et plus, dans le traitement de la tuberculose résistante en association avec d'autres médicaments, en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres traitements.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GRANUPAS ?

##### Ne prenez jamais GRANUPAS:

- si vous êtes allergique à l'acide para-aminosalicylique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous souffrez d'insuffisance rénale sévère.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre GRANUPAS.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre GRANUPAS :

- si vous souffrez d'une maladie du foie ou d'insuffisance rénale légère à modérée
- si vous souffrez d'un ulcère de l'estomac
- si vous êtes infecté par le VIH

##### Enfants

L'utilisation de GRANUPAS est déconseillée chez le nouveau-né (âgé de moins de 28 jours).

##### Autres médicaments et GRANUPAS

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Médicaments antituberculeux ou éthionamide (autres traitements de la tuberculose)
- Vitamine B12
- Digoxine (en cas de maladie du cœur)

- Diphénylhydramine (pour les réactions allergiques)
- Tenofovir (traitement des infections du VIH et de l'hépatite B)

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

GRANUPAS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou uniquement si votre médecin le juge nécessaire. Ne pas allaiter pendant le traitement avec GRANUPAS, en raison du passage de faibles quantités de médicament dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que GRANUPAS ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le cas échéant, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **3. Comment prendre GRANUPAS ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### Adultes

La dose recommandée chez les adultes est d'1 sachet 3 fois par jour, en prenant 1 sachet toutes les 8 heures. Il est possible que votre médecin débute le traitement avec une dose plus faible afin de prévenir d'éventuels effets indésirables.

Ne prenez pas plus de 3 sachets par jour. La durée du traitement est généralement de 2 ans (24 mois).

- Mélanger le contenu d'un sachet à un verre de jus de tomate ou d'orange.
- Boire le contenu du verre immédiatement
- Si des granules restent dans le verre, rajouter un peu plus de jus, et avaler immédiatement.

### Utilisation chez les nourrissons, enfants et adolescents

La dose chez les nourrissons, les enfants et les adolescents sera calculée par votre médecin en fonction du poids du patient. La dose quotidienne totale recommandée est de 150 mg par kg de poids corporel. Cette dose quotidienne est divisée en 2 prises, à répartir sur la journée.

- Utiliser la cuillère fournie dans la boîte pour mesurer la dose.
- Pour mesurer la dose :
  - Les graduations sur la cuillère indiquent la quantité (en milligrammes d'acide para-aminosalicylique). Prendre la quantité que vous a prescrite votre médecin.
  - Verser les granules directement dans la cuillère-mesure.
  - Tapoter une fois la cuillère sur une table pour obtenir un niveau de granules horizontal et continuer de la remplir si nécessaire.
- Saupoudrer les granules sur de la compote de pommes ou un yaourt.
- Administrer ce mélange immédiatement à votre enfant.

### **Prise de ce médicament**

- Ne pas croquer ni mâcher les granules. Avaler les granules en entier. Il est primordial de ne pas dissoudre, croquer ou mâcher les granules car ils pourraient ne pas être absorbés correctement et provoquer des douleurs ou des saignements d'estomac.
- Ne pas utiliser si le sachet est gonflé ou si les granules ont perdu leur couleur marron clair, et sont devenus brun foncé ou violet.
- Vous pouvez retrouver dans vos selles l'enveloppe des granules, ceci est normal.

### **Si vous avez pris plus de GRANUPAS que vous n'auriez dû**

Parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre GRANUPAS**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Attendez la prochaine prise et prenez une dose normale.

Si vous avez d'autres questions sur la prise de ce médicament, demandez à votre médecin ou pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Durant les 3 premiers mois de traitement avec GRANUPAS, vous devez être attentif(ve) à tout signe de réaction allergique (par exemple, éruption cutanée, rougeurs de la peau avec démangeaisons, démangeaisons, rash, larmoiement ou démangeaisons oculaires, nez congestionné) ou d'hépatite (par exemple, fièvre, fatigue, urines foncées, selles décolorées, douleurs abdominales, jaunissement de la peau et des yeux). Si vous constatez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Effets indésirables fréquents (concerne plus d'un utilisateur sur 100):

- vertiges,
- mal de ventre (douleur abdominale),
- vomissements,
- nausées,
- ballonnements,
- diarrhée,
- selles molles,
- rougeur de la peau ou rash,
- troubles de la marche et de l'équilibre.

Effets indésirables peu fréquents (concerne plus d'un utilisateur sur 1 000):

- perte d'appétit (anorexie).

Effets indésirables rares (concerne plus d'un utilisateur sur 10 000) :

- dysfonctionnement de la glande thyroïde\*,
- capacité réduite à absorber des nutriments,
- ulcère,
- saignements intestinaux,
- jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse),
- goût métallique,
- rougeurs de la peau avec démangeaisons.

\*chez les sujets également infectés par le VIH des problèmes de glande thyroïde et particulièrement d'hypothyroïdie ou de faibles taux d'hormones thyroïdiennes, sont des effets indésirables très fréquents qui concernent plus d'un utilisateur sur 10. La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patients infectés par le VIH.

Effets indésirables très rares (concerne moins d'un utilisateur sur 10 000) :

- diminution du nombre de plaquettes,
- points rouges sur la peau,
- diminution du nombre de globules blancs,
- diminution du nombre de globules rouges,
- diminution de la capacité des globules rouges à transporter l'oxygène,
- faibles taux de sucre dans le sang,
- douleurs des tendons,
- maux de tête,
- anomalies visuelles,

- lésions au niveau des nerfs dans les mains et les pieds,
- vertiges,
- cristaux dans les urines,
- allongement du temps de saignement,
- destruction des cellules hépatiques,
- augmentation des enzymes hépatiques,
- perte de poids,

Effets indésirables fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- hépatite

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver GRANUPAS**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et le sachet après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Les sachets peuvent être conservés en-dessous de 25°C jusqu'à 24 heures après ouverture.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que les sachets sont gonflés ou si les granulés sont brun foncé ou violet.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient GRANUPAS**

La substance active est l'acide para-aminosalicylique.

Chaque sachet de granulés gastro-résistants contient 4 g d'acide para-aminosalicylique.

Les autres composants sont : silice colloïdale hydratée, sebacate de dibutyle, dispersion à 30 pour cent de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), hypromellose, cellulose microcristalline, talc.

### **Qu'est-ce que GRANUPAS et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de granulés gastro-résistants marron clair en sachets.

Chaque boîte contient 30 sachets. Une cuillère-mesure est fournie.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

les Pays-Bas

### **Fabricant**

Eurocept International BV  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
les Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

**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)

**Ireland**

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)

**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**

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)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**



## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant d'acide para-aminosalicylique, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Au vu des données disponibles dans la littérature (Parvez et al.), notamment une étude rapportant que la formulation acide para-aminosalicylique-calcium réduit significativement l'exposition systémique au ténofovir, cette information peut être considérée comme importante pour les prescripteurs, puisque les données semblent être de qualité raisonnable avec un plan croisé acceptable et que la taille de l'effet est très importante. De plus, il n'existe pas de raison évidente qu'une autre forme de sel que celle approuvée change radicalement le potentiel d'interaction. Nous pouvons donc en conclure que les informations sur les produits contenant de l'acide para-aminosalicylique (produit autorisé selon la procédure centralisée) doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à acide para-aminosalicylique, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant acide para-aminosalicylique demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.