Granupas

FrostPharma

Enterogranulat 4 g

(Tillhandahålls ej) (små, benvita/ljusbruna, omkring 1,5 mm i diameter)

Medel mot mykobakterier och tuberkulos

Aktiv substans:

Aminosalicylsyra

ATC-kod:

J04AA01

Läkemedel från FrostPharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 08/2022.

Indikationer

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

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

Kontraindikationer

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

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

Dosering

Vuxna

4 g (en dospåse) tre gånger om dagen.

Den rekommenderade doseringen är 4 g var 8:e timme. GRANUPAS kan tas med mat.
Maximal daglig dos är 12 g. Behandlingstiden är vanligen 24 månader.

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

Pediatriska patienter
Den optimala doseringen för barn är osäker. Begränsade farmakokinetiska data påvisar ingen betydande skillnad mellan vuxna och barn.
Hos spädbarn, barn och ungdomar anpassas dosen efter patientens vikt med 150 mg/kg per dag, uppdelat på två intagstillfällen. En doseringssked medföljer för att mäta små doser under 4 g för små barn.

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

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

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

Varningar och försiktighet

Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion

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

Magsår

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

Nedsatt leverfunktion

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

Levertoxicitet

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

Överkänslighet

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

Hypotyreoidism hos patienter saminfekterade med HIV

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

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

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Resultaten från litteraturen tyder på följande:

Vitamin B12

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

Digoxin

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

Etionamid

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

Difenylhydramin

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

Antiretrovirala läkemedel

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

Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängd data från användningen av para-aminosalicylsyra i gravida kvinnor. Djurstudier har visat på viss reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter).
GRANUPAS rekommenderas inte under graviditet till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

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

Amning

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

GRANUPAS ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabellista över biverkningar

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

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Trombocytopeni, purpura, leukopeni, anemi, methemoglobinemi, agranulocytos

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

*se beskrivningen av specifika biverkningar nedan

Beskrivning av specifika biverkningar

Hypotyreoidism

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

Malabsorptionssyndrom

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Aminosalicylsyra är bakteriostatiskt mot *Mycobacterium tuberculosis*. Det hämmar utveckling av bakterieresistens mot streptomycin och isoniazid.
Verkningsmekanismen för para-aminosalicylsyra liknar den för sulfonamiderna, genom att konkurrera med paraminobensoesyra (PABA) om dihydropteroatsyntetas (DHP), ett centralt enzym vid biosyntesen av folat er. Para-aminosalicylsyra verkar dock vara en svag hämmare av DHP *in vitro*, vilket gör det möjligt att den kan ha ett annat mål.

Farmakokinetik

Absorption

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

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

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

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

Distribution

Para-aminosalicylsyra distribueras till olika vävnader och vätskor, inräknat lungorna, njurarna, levern och peritonealvätska. Pleura- eller ledvätskans koncentrationer är nästan liknande de i plasma. Läkemedlet passerar inte patienternas blod-hjärnbarriär om inte meningerna är inflammerade, då para-aminosalicyls

koncentration i cerebrospinalvätska ligger på cirka 10 till 50 procent av den i plasma. Det är inte känt huruvida det passerar genom placentabarriären. Små mängder av detta ämne fördelas i bröstmjölk och galla.
Plasmaproteinbindningen ligger på cirka 50 till 60 procent, medan den kinetiska distributionen har en halveringstid på 0,94 timmar och en distributionsvolym på 1,001 l/kg.

Metabolism

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

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

Eliminering

I en enkeldosstudie var halveringstiden i plasma för para-aminosalicylsyra som administrerades som GRANUPAS 1,62±0,85 timme.
Para-aminosalicylsyra och dess metaboliter utsöndras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Den kumulativa utsöndringen av para-aminosalicyl efter 24 timmar är 84 procent av en oral dos på 4 g, 21 procent som para-aminosalicylsyra och 63 procent som den acetylerade formen. Acetyleringsprocessen är inte genetiskt bestämd som den är för isoniazid.

Prekliniska uppgifter

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje dospåse innehåller 4 g para-aminosalicylsyra.

Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal silikondioxid, dibutylsebakat, metakrylsyra – etylakrylat sampolymer (1:1) dispersion 30 procent, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, talk

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte påsen om den är uppsvälld eller om granulaten förlorat sin ljusbruna färg och blivit mörkbruna eller purpurfärgade.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Enterogranulat 4 g (små, benvita/ljusbruna, omkring 1,5 mm i diameter)
30 dospåsar dospåse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*