## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GRANUPAS 4 g magensaftresistentes Granulat

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 4 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Granulat

Die Granulatkörner sind gebrochen weiß/hellbraun und haben einen Durchmesser von jeweils etwa 1,5 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

GRANUPAS wird als Teil eines angemessenen Kombinationsregimes zur Behandlung multiresistenter Tuberkulose bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Verträglichkeit nicht anders zusammengesetzt sein kann.

Offizielle Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

*Erwachsene*
4 g (ein Beutel) dreimal täglich.
Der empfohlene Zeitplan ist 4 g alle 8 Stunden. GRANUPAS kann zusammen mit Nahrung eingenommen werden.
Die Tageshöchstdosis beträgt 12 g. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 24 Monate.

*Desensibilierung*
Eine Desensibilierung kann erfolgen, indem mit 10 mg 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (PAS), gegeben als Einzeldosis, begonnen wird. Die Dosierung wird alle 2 Tage verdoppelt, bis insgesamt 1 Gramm erreicht wird. Danach wird die Dosierung aufgeteilt, um dem regulären Anwendungsplan zu folgen. Wenn es zu einem leichten Temperaturanstieg oder einer Hautreaktion kommt, muss die Dosiserhöhung eine Stufe zurückgesetzt oder einen Zyklus lang ausgesetzt werden. Reaktionen sind nach einer Gesamtdosis von 1,5 g selten.

*Kinder und Jugendliche*
Das optimale Dosierungsregime ist bei Kindern ungeklärt. Begrenzte pharmakokinetische Daten weisen darauf hin, dass kein wesentlicher Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern besteht.
Für Kleinkinder, Kinder und Jugendliche wird die Dosierung an das Gewicht des Patienten auf 150 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf zwei Gaben, angepasst. Ein Dosierlöffel ist beigefügt, um kleine Dosierungen unter 4 g für kleine Kinder abzumessen.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von GRANUPAS bei Neugeborenen wurden nicht ermittelt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Der Inhalt des Beutels sollte in ein Glas Orangen- oder Tomatensaft gegeben werden. Er löst sich nicht auf. Aber ein Umrühren des Safts im Glas hilft, das Granulat in der Schwebe zu halten, wenn es absinkt. Das Glas sollte in einem Zug ausgetrunken werden, wobei sichergestellt werden sollte, dass kein Granulat im Glas zurückbleibt. Bleibt Granulat am Boden des Glases haften, sollte dies unverzüglich nach Hinzugeben einer kleinen Menge Flüssigkeit eingenommen werden. Kleinere Dosen bei Kindern sollten mithilfe des Dosierlöffels abgemessen und auf Apfelmus oder Joghurt gestreut gegeben werden.

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach dem Vermischen mit dem Orangensaft, Tomatensaft, Apfelmus oder Joghurt eingenommen werden, solange das Granulat intakt ist.

Das Granulat sollte weder zerbrochen noch zerkaut werden, da dies die gastroresistente Beschichtung beeinträchtigt.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Nierenerkrankung. Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung sollte GRANUPAS nicht gegeben werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung akkumuliert der inaktive Acetyl Metabolit von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Da die Metaboliten von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure weitgehend über glomeruläre Filtration ausgeschieden werden, ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Magengeschwür

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure sollte bei Patienten mit peptischem Ulkus mit Vorsicht angewendet werden.

Beeinträchtigung der Leber

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure sollte bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Lebertoxizität

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure kann zu Hepatitis führen. Die ersten Symptome treten üblicherweise innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Therapie auf, wobei Ausschlag die häufigste unerwünschte Wirkung ist, gefolgt von Fieber und wesentlich weniger häufig gastrointestinalen Störungen wie Anorexie, Übelkeit und Diarrhö. Die Behandlung sollte in diesem Fall unverzüglich beendet werden.

Überempfindlichkeit

Der Patient muss während der ersten drei Monate der Therapie sorgfältig überwacht werden und die Behandlung bei den ersten Anzeichen von Ausschlag, Fieber oder anderen Vorsymptomen einer Unverträglichkeit unverzüglich beendet werden.
Für Dosisanpassungen zur Desensibilisierung siehe Abschnitt 4.2.

Hypothyreoidismus bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure kann mit einem erhöhten Risiko von Hypothyreoidismus bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten verbunden sein. Bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten ist daher die Schilddrüsenfunktion vor Aufnahme der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren, insbesondere, wenn 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure zusammen mit Ethionamid/Prothionamid verabreicht wird.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Hüllen der Granulatkörner im Stuhl zu sehen sein können.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ergebnisse aus der Literatur weisen auf Folgendes hin:

Vitamin B12

Die Vitamin-B12-Resorption kann durch 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure reduziert werden, wobei es bei Vitamin-B12-Mangel zu klinisch signifikanten Erythrozytenanomalien kommen kann. Bei Patienten, die länger als einen Monat die Therapie erhalten, sollte eine Vitamin-B12-Erhaltungstherapie in Erwägung gezogen werden.

Digoxin

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure kann die gastrointestinale Resorption von Digoxin senken, indem es die Resorptionsfunktion der Darmzellen hemmt. Bei gleichzeitiger Behandlung sollten die Digoxin-Spiegel im Serum überwacht werden.

Ethionamid

Die gleichzeitige Anwendung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure und Ethionamid kann die unerwünschten Wirkungen von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure verstärken, vor allem die gastrointestinalen Wirkungen, einschließlich Gelbsucht, Hepatitis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Anorexie. Ethionamid sollte abgesetzt werden, wenn diese Wirkungen signifikant sind.

Diphenylhydramin

Dieses Arzneimittel senkt die gastrointestinale Resorption von Paraaminosalicylsäure und sollte nicht gleichzeitig gegeben werden.

Antiretrovirale Mittel

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Patienten mit HIV-Infektion, die antiretrovirale Arzneimittel und Paraaminosalicylsäure anwendeten, durchgeführt. Angesichts des Stoffwechselwegs von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure sind keine signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine gewisse Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von GRANUPAS während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Berichte aus der Literatur zu 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure bei Schwangeren berichten immer über die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel. Da keine angemessenen und gut kontrollierten Studien zu 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure beim Menschen vorliegen, sollte 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure Schwangeren nur gegeben werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

GRANUPAS soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegt keine Evidenz zur Wirkung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure auf die Fertilität vor.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen das Verdauungssystem. Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sowie Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Nervensystem waren ebenfalls häufig.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Alle Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Organsystemklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypothyreoidismus

Hypothyreoidismus ist bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten eine sehr häufige Nebenwirkung, die bei ≥ 1/10 Patienten auftritt, insbesondere, wenn 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure zusammen mit Ethionamid/Prothionamid verabreicht wird.

Malabsorptionssyndrom

Ein Malabsorptionssyndrom kann sich bei Patienten unter 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure entwickeln, ist allerdings üblicherweise nicht vollständig. Das vollständige Syndrom beinhaltet Steatorrhö, abnorme Darstellung des Dünndarms bei Röntgenkontrastuntersuchungen, Zottenatrophie, erniedrigtes Cholesterin, erniedrigte D-Xylose- und Eisen-Resorption. Die Triglyzeridresorption ist immer normal.

Kinder und Jugendliche

Es ist zu erwarten, dass die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen wie bei Erwachsenen sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit einer Überdosis beim Menschen. Im Falle einer Überdosis wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu untersuchen und unverzüglich eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, Aminosalisylsäure und Derivate
ATC-Code: J04AA01

Wirkmechanismus

Aminosalicylsäure wirkt bakteriostatisch gegen *Mycobacterium tuberculosis*. Es hemmt das Entstehen bakterieller Resistenz gegenüber Streptomycin und Isoniazid.
Der Wirkmechanismus von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure ist jenem von Sulfonamiden ähnlich. Es konkurriert mit der para-Aminobenzoesäure (PABA) kompetitiv um die Dihydropteroat-Synthase (DHP), ein Schlüsselenzym der Biosynthese von Folaten. Allerdings scheint 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure *in vitro* ein schwacher DHP-Hemmer zu sein, was die Möglichkeit aufwirft, dass es ein anderes Ziel hat.

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|---|---|
| *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | Sehr selten | Thrombozytopenie, Purpura, Leukopenie, Anämie, Methämoglobinämie, Agranulozytose |
| *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* | Selten | Hypothyreoidismus* |
| | Sehr selten | Hypoglykämie |
| *Erkrankungen des Nervensystems* | Sehr selten | Sehnenbeschwerden, Kopfschmerzen, Sehstörungen, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl |
| | Häufig | Benommenheit, Vestibular-Syndrom |
| *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* | Häufig | Abdominalschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Blähungen, Diarrhöe, weicher Stuhl |
| | Gelegentlich | Anorexie |
| | Selten | Malabsorptionssyndrom*, peptisches Ulkus, gastrointestinale Blutung, Gelbsucht, metallischer Geschmack |
| *Leber- und Gallenerkrankungen* | Nicht bekannt | Hepatitis |
| *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* | Häufig | Hautallergie, Hautausschlag |
| | Selten | Urtikaria |
| *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | Sehr selten | Kristallurie |
| *Untersuchungen* | Sehr selten | Erniedrigte Prothrombinspiegel, Leberzellschaden. Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen im Blut. Gewichtsverlust |

*Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen im Folgenden

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

GRANUPAS ist eine magensaftresistente Zubereitung, d. h. die säureresistente Beschichtung der Granulatkörner schützt vor dem Abbau des Granulats im Magen. Somit verhindert es die Bildung von Meta-Aminophenol (ein bekanntes Hepatotoxin). Die kleinen Granulatkörner sind so beschaffen, dass sie sich der Störung der Entleerung des Magens großer Partikel entziehen. Unter neutralen Bedingungen, wie etwa im Dünndarm oder bei neutralen Nahrungsmitteln, löst sich die säureresistente Beschichtung innerhalb einer Minute auf.

Um die säureresistente Beschichtung zu schützen, muss dafür gesorgt werden, dass die Anwendung der Dosis in einem säurehaltigen Nahrungsmittel erfolgt.

Da das Granulat durch eine magensaftresistente Beschichtung geschützt wird, beginnt die Resorption erst, wenn es den Magen verlässt. Die weichen Hüllen der Granulatkörner bleiben zurück und können im Stuhl zu sehen sein.
In einer pharmakokinetischen Studie zu Einzeldosen (4 Gramm) bei gesunden erwachsenen Freiwilligen (N = 11) dauerte es bis zum Eintreten eines Aminosalicylsäure-Spiegels im Serum von 2 µg/ml 2 Stunden mit einem Bereich von 45 Minuten bis 24 Stunden. Die mittlere Zeit bis zum Höhepunkt betrug 6 Stunden mit einem Bereich von 1,5 bis 24 Stunden. Die mittlere Spitzenkonzentration betrug 20 µg/ml mit einem Bereich von 9 bis 35 µg/ml: ein Spiegel von 2 µg/ml wurde über durchschnittlich 8 Stunden mit einem Bereich von 5 bis 9,5 Stunden aufrechterhalten; ein Spiegel von 1 µg/ml wurde über durchschnittlich 8,8 Stunden mit einem Bereich von 6 bis 11,5 Stunden aufrechterhalten.

Verteilung

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure wird in verschiedene Gewebe und Flüssigkeiten, einschließlich der Lungen, der Nieren, der Leber und der Peritonealflüssigkeit, verteilt. Die Konzentrationen in der Pleura- oder Synovialflüssigkeit entsprechen in etwa jener im Plasma. Der Wirkstoff passiert die Blut-Hirn-Schranke bei Patienten nur, wenn die Hirnhäute entzündet sind, und die Konzentration der 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure in der Zerebrospinalflüssigkeit 10 bis 50 % der Plasmakonzentration beträgt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff die Plazentaschranke passiert. Kleine Mengen dieses Wirkstoffs werden in die Muttermilch und das Gallensekret verteilt.
Die Plasmaproteinbindung beträgt 50 bis 60 %. Die kinetische Verteilung hat eine Halbwertzeit von 0,94 Stunden und ein Verteilungsvolumen von 1,001 L/kg.

Biotransformation

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure wird in der Leber acetyliert und in den inaktiven Metaboliten, N-Acetyl-4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, umgewandelt, der keine bakteriostatische Wirkung hat. Die Plasmahalbwertzeit des inaktiven Metaboliten beträgt 1 Stunde. Seine Konzentration ändert sich bei hepatischer Dysfunktion nicht wesentlich, in Fällen von Nierenversagen kann sie erhöht sein.

Die wichtigsten Metaboliten von PAS werden durch Konjugation gebildet: zu Glyzin in Paraaminosalicylharnsäure (PASU) in einer Menge von bis zu 25 % der Dosis und zu N-Acetyl in N-Acetyl-4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (Ac-PAS) in einer Menge bis zu 70 % der Dosis. Zusammen bilden sie mehr als 90 % der Metaboliten insgesamt von PAS im Urin.

Elimination

In einer Studie zu Einzeldosen betrug die Halbwertzeit von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, angewendet als GRANUPAS, 1,62 ± 0,85 h. 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure und ihre Metaboliten werden über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die kumulative Ausscheidung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure nach 24 Stunden beträgt 84 % einer oralen Dosis von 4 g, davon 21 % als 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure und 63 % als acetylierte Form. Der Acetylierungsprozess ist nicht genetisch determiniert wie dies etwa bei Isoniazid der Fall ist.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität nach wiederholten Dosen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die verfügbaren Daten aus einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten, bei der die Tiere Natrium-Aminosalicylat (3,85 bis 385 mg/kg) erhielten, waren begrenzt. Knochendefekte wurden nur bei 77 mg/kg beobachtet und bei den anderen Dosen wurde ein erhöhtes Fetusgewicht festgestellt. Es wurden außerdem andere Missbildungen beobachtet. Allerdings ist die genaue Beschaffenheit dieser Befunde unbekannt. Das Fehlen einer Dosis-Wirkungsbeziehung weist darauf hin, dass die Befunde keine klinische Relevanz haben. Jedoch wird angemerkt, dass die Befunde bei Dosen unterhalb der vorgeschlagenen klinischen Dosis beobachtet wurden. Bei Kaninchen hatte Natrium-Aminosalicylat keine Wirkung auf die embryofetale Entwicklung. Allerdings lagen die untersuchten Dosen unterhalb der vorgeschlagenen klinischen Dosis.

Natrium-Aminosalicylsäure war im Ames-Test Stamm TA 100 nicht mutagen. In menschlichen Lymphozytkulturen wurden in vitro keine klastogenen Wirkungen in Form von achromatischen, Chromatid, isochromatischen Chromatidenbrüchen oder Chromatid-Translokationen bei 153 oder 600 µg/ml beobachtet. Bei 1500 und 3000 µg/ml bestand jedoch ein dosisbedingter Anstieg bei den Chromatidenaberrationen. Eine *in-vivo*-Studie zur Genotoxizität (Mikronukleus-Test) wurde mit 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure durchgeführt. Anhand der Ergebnisse ist davon auszugehen, dass 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure bei Mäusen, die mit nicht-toxischen Dosisstärken behandelt wurden (untersucht 24 Stunden nach zweimal täglicher Verabreichung von 312,5 bis 1250 mg/kg), keinen klastogenen Effekt hervorgerufen hat.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Dibutyldecandioat
Methacrylsäure – Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) Dispersion 30 %
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Talkum

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Die Beutel können nach dem ersten Öffnen bei unter 25 °C bis zu 24 Stunden gelagert werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Papier/Polyethylen niedriger Dichte/Aluminiumfolie/Grundierung/Polyethylen niedriger Dichte.

Packungsgröße: 30 Beutel. Ein kalibrierter Messlöffel ist beigefügt.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Beutel sollte nicht verwendet werden, wenn er aufgebläht ist oder wenn das Granulat seine hellbraune Farbe verloren hat und dunkelbraun oder violett wird.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/896/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. April 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.