

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GRANUPAS 4 g enterosolventní granule

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje acidum aminosalicilicum 4 g.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní granule

Granule jsou malé, téměř bílé / světle hnědé barvy s průměrem přibližně 1,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek GRANUPAS je indikován jako součást vhodné kombinované léčby multirezistentní tuberkulózy u dospělých a pediatrických pacientů od 28 dnů věku, u kterých není možné sestavit jiný účinný léčebný režim z důvodu rezistence nebo intolerance.

Je nutné věnovat pozornost oficiálním doporučením pro správné používání antibakteriálních léčiv.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

4 g (jeden sáček) třikrát denně.

Doporučené schéma je 4 g každých 8 hodin. Přípravek GRANUPAS lze užívat s jídlem.

Maximální denní dávka je 12 g. Obvyklá doba léčby je 24 měsíců.

Desenzibilizace

Desenzibilizace může být dosaženo tak, že léčba je zahájena podáním 10 mg kyseliny aminosalicilové (PAS) v jedné dávce. Dávka se každé dva dny zdvojnásobuje až do dosažení celkové dávky 1 gram, kdy se dávka rozdělí tak, aby byl dodržen pravidelný režim podávání. Dojde-li k mírnému zvýšení teploty nebo rozvoji kožní reakce, je nutné zvyšování dávky o jednu úroveň snížit nebo postup pozdržet o jeden cyklus. Reakce po celkové dávce 1,5 g jsou vzácné.

Pediatrická populace

Optimální dávkovací schéma u dětí nelze s určitostí stanovit. Omezené farmakokinetické údaje nenaznačují žádný významný rozdíl mezi dospělými a dětmi.

U kojenců, dětí a dospívajících bude dávka upravena podle tělesné hmotnosti pacienta, a to na 150 mg/kg denně, přičemž bude rozdělena do dvou dílčích dávek. K odměření dávek menších než 4 g pro malé děti je přiložena odměrná lžička.

Bezpečnost a účinnost kyseliny aminosalicilové u novorozenců nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Obsah sáčku se přidá do sklenice pomerančového nebo rajčatového džusu. Granule se nerozpustí, ale krouživý pohyb sklenice s džusem pomůže jejich rozptýlení, pokud klesnou ke dnu. Nápoj je třeba vypít okamžitě, přičemž je nutné se ujistit, že ve sklenici nezbyly žádné granule. Veškeré granule, které zbyly na dně sklenice, je třeba okamžitě spolknout po přidání malého množství tekutiny. U dětí je nutné menší dávky odměřit pomocí odměrné lžičky a nasypat na jablečné pyré nebo jogurt.

Léčivý přípravek je nutné spolknout ihned po smíchání s pomerančovým džusem, rajčatovým džusem, jablečným pyré či jogurtem, dokud jsou granule neporušené.

Granule se nemají drtit ani žvýkat, protože by došlo k poškození enterosolventní potahové vrstvy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažné onemocnění ledvin. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin se nesmí kyselina aminosalicyllová podávat. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dojde ke hromadění inaktivního acetylového metabolitu kyseliny aminosalicyllové.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že se metabolity kyseliny aminosalicyllové vylučují z velké části glomerulární filtrací, je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz také bod 4.3).

Žaludeční vřed

U pacientů s peptickým vředem se má kyselina aminosalicyllová používat s opatrností.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se má kyselina aminosalicyllová používat s opatrností.

Hepatální toxicita

Kyselina aminosalicyllová může vyvolat hepatitidu. První symptomy se obvykle objeví do tří měsíců od zahájení terapie, přičemž nejčastějším nežádoucím účinkem je vyrážka a poté horečka a mnohem méně často se vyskytují gastrointestinální poruchy, jako jsou anorexie, nauzea nebo průjem. V takovém případě je třeba léčbu okamžitě zastavit.

Hypersenzitivita

Pacient musí být v průběhu prvních tří měsíců léčby pečlivě sledován a léčba musí být okamžitě přerušena při prvních známkách vyrážky, horečky nebo dalších varovných známkách intolerance. Úprava dávkování k desenzibilizaci viz bod 4.2.

Hypotyreóza u pacientů se současnou infekcí HIV

Kyselina aminosalicyllová může souviset se zvýšeným rizikem hypotyreózy u pacientů se současnou infekcí HIV. Funkce štítné žlázy má být u pacientů se současnou infekcí HIV monitorována před

zahájením léčby a pravidelně během léčby, zvláště pokud je podávána kyselina aminosalicyllová současně s ethionamidem/protionamidem.

Pacienty je třeba poučit, že ve stolici mohou být vidět zbytky granulí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Výsledky z literatury naznačují toto:

Vitamin B₁₂

Kyselina aminosalicyllová může snižovat absorpci vitamínu B₁₂ a v případě jeho deplece může dojít k rozvoji klinicky významných abnormalit erytrocytů. U pacientů léčených déle než jeden měsíc je třeba zvážit udržování hladiny vitamínu B₁₂.

Digoxin

Kyselina aminosalicyllová může snížit gastrointestinální absorpci digoxinu inhibicí absorpční funkce střevních buněk. U pacientů se souběžnou terapií je třeba monitorovat sérové hladiny digoxinu.

Ethionamid

Současné podávání kyseliny aminosalicyllové a ethionamidu může zesílit nežádoucí účinky kyseliny aminosalicyllové, zejména gastrointestinální účinky, včetně žloutenky, hepatitidy, nauzey, zvracení, průjmu, bolesti břicha nebo anorexie. Pokud jsou tyto účinky významné, je třeba podávání ethionamidu ukončit.

Difenhydramin

Tento léčivý přípravek snižuje gastrointestinální absorpci kyseliny aminosalicyllové, a proto se nemá podávat současně s ní.

Antiretrovirotika

Ve studii lékových interakcí u zdravých subjektů s kyselinou para-aminosalicylovou s vápníkem (PAS-Ca) se expozice tenofoviru snížila přibližně 3krát při společném podávání s více dávkami PAS-Ca 4 000 mg ve srovnání se samostatně podávaným tenofovirem. Mechanismus této interakce není znám. Nejsou dostupné žádné klinické údaje o interakci k určení relevance této interakce pro současnou formulaci PAS, je však třeba věnovat pozornost potenciálnímu riziku snížené účinnosti tenofoviru při společném podání s kyselinou para-aminosalicylovou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kyseliny aminosalicyllové těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3.).

Podávání přípravku GRANUPAS se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Zprávy z literatury o použití kyseliny aminosalicyllové u těhotných žen vždy uvádějí současné podávání jiných léčivých přípravků. Jelikož nejsou k dispozici adekvátní a dobře kontrolované studie o použití kyseliny aminosalicyllové u lidí, lze kyselinu aminosalicyllovou podávat těhotným ženám, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Kyselina aminosalicilová se vylučuje do mateřského mléka. Informace o účincích na kyseliny aminosalicilové novorozence/kojené dítě jsou nedostatečné.

GRANUPAS se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Není k dispozici žádný důkaz o účinku kyseliny aminosalicilové na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kyselina aminosalicilová má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky byly spojeny s gastrointestinálním systémem. Časté byly také kožní hypersenzitivní reakce a nežádoucí účinky související s nervovým systémem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Velmi vzácné	Trombocytopenie, purpura, leukopenie, anémie, methemoglobinemie, agranulocytóza
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzácné	Hypotyreóza*
	Velmi vzácné	Hypoglykemie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Velmi vzácné	Bolest šlach, bolest hlavy, poruchy zraku, periferní neuropatie, závrať
	Časté	Závrať, vestibulární syndrom
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	Bolest břicha, zvracení, nauzea, nadýmání, průjem, měkká stolice
	Méně časté	Anorexie
	Vzácné	Malabsorpční syndrom*, peptický vřed, gastrointestinální krvácení, žloutenka, kovová chuť v ústech
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Není známo	Hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Kožní hypersenzitivita, kožní vyrážka
	Vzácné	Urtikaria
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Velmi vzácné	Krystalurie
<i>Vyšetření</i>	Velmi vzácné	Pokles hladiny protrombinu, hepatocytolýza, zvýšená hladina alkalické fosfatázy a aminotransferáz v krvi, úbytek tělesné hmotnosti

*viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypotyreóza

Hypotyreóza u pacientů se současnou infekcí HIV je velmi častý nežádoucí účinek a vyskytuje se u $\geq 1/10$ pacientů, zvláště pokud je PAS podávána současně s ethionamidem/protionamidem.

Malabsorpční syndrom

U pacientů užívajících kyselinu aminosalicylovou se může rozvinout malabsorpční syndrom, který však obvykle není kompletní. Kompletní malabsorpční syndrom zahrnuje steatoreu, abnormální zobrazení tenkého střeva na rentgenovém snímku, atrofii klků, sníženou hladinu cholesterolu a sníženou absorpci xylózy a železa. Absorpce triacylglycerolů je vždy normální.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, druh a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním u lidí neexistují žádné zkušenosti. V případě předávkování se doporučuje sledovat pacienta s ohledem na možné známky a příznaky nebo projevy nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykobakteriální léčiva, léčiva k terapii tuberkulózy (tuberkulostatika), ATC kód: J04AA01

Mechanismus účinku

Kyselina aminosalicylová působí bakteriostaticky na *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibuje nástup bakteriální rezistence na streptomycin a izoniazid.

Mechanismus účinku kyseliny aminosalicylové se podobá účinku sulfonamidů, přičemž kyselina aminosalicylová soutěží s kyselinou para-aminobenzoovou (PABA) o inhibiči dihydropteroát syntetázy (DHP), klíčového enzymu v biosyntéze folátů. Zdá se však, že kyselina aminosalicylová je slabším inhibitorem DHP *in vitro*, což zvyšuje pravděpodobnost, že může mít odlišný cíl.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přípravek GRANUPAS je enterosolventní přípravek, a proto potahová vrstva granulí, která je acidorezistentní, zabraňuje jejich rozkladu v žaludku, a tím předchází tvorbě meta-aminofenolu (známého hepatotoxinu). Malé granule jsou navrženy tak, aby vyprazdňování žaludku nebylo omezováno velikostí částic. V neutrálním prostředí, jaké se nachází v tenkém střevě nebo v neutrálních potravinách, se acidorezistentní potahová vrstva rozpustí do jedné minuty.

Při podávání těchto granulí je nutné postupovat opatrně a chránit acidorezistentní potahovou vrstvu a to tak, že dávka (granule) jsou podávány v kyselých potravinách.

Vzhledem k tomu, že granule jsou chráněny enterosolventní potahovou vrstvou, dochází k absorpci až poté, co opustí žaludek. Měkké kostry granulí zůstávají nerozložené a mohou být patrné ve stolici.

Ve farmakokinetické studii s jednorázovou dávkou (4 gramy) u zdravých dospělých dobrovolníků ($N = 11$) byla počáteční doba do dosažení hladiny kyseliny aminosalicylové v séru $2 \mu\text{g/ml}$ 2 hodiny s rozmezím 45 minut až 24 hodin, medián doby do dosažení maximální hladiny byl 6 hodin s rozmezím 1,5 až 24 hodin, průměrná maximální hladina byla $20 \mu\text{g/ml}$ s rozmezím 9 až $35 \mu\text{g/ml}$, přičemž hladina $2 \mu\text{g/ml}$ byla udržena v průměru 8 hodin s rozmezím 5 až 9,5 hodiny a hladina $1 \mu\text{g/ml}$ v průměru 8,8 hodiny s rozmezím 6 až 11,5 hodiny.

Distribuce

Kyselina aminosalicyllová je distribuována do různých tkání a tekutin včetně plic, ledvin, jater a peritoneální tekutiny. Koncentrace v pleurální nebo synoviální tekutině jsou přibližně stejné jako koncentrace v plazmě. Lék neprochází u pacientů hematoencefalickou bariérou, pokud nejsou mozkové pleny zanícené, kdy koncentrace kyseliny aminosalicyllové v mozkomíšním moku odpovídá asi 10 až 50 % koncentrace v plazmě. Není známo, zda lék prochází placentární bariérou. Malé množství této látky je distribuováno do mateřského mléka a žluči.

Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 50 až 60%, kinetická distribuce má poločas 0,94 hodiny a distribuční objem je 1,001 l/kg.

Biotransformace

Kyselina aminosalicyllová je acetylována v játrech a přeměněna na inaktivní metabolit, kyselinu N-acetyl-aminosalicyllovou, která nevykazuje bakteriostatickou aktivitu. Plazmatický poločas této látky je přibližně 1 hodina, koncentrace se při hepatální dysfunkci významně nemění. V případě renálního selhání se může koncentrace metabolitu zvýšit.

Hlavní metabolity kyseliny aminosalicyllové jsou tvořeny konjugací s glycinem na kyselinu para-aminosalicylurovou (PASU) až do 25 % dávky a s N-acylem na kyselinu N-acetyl-aminosalicyllovou (Ac-PAS) až do 70 % dávky. Společně tvoří více než 90 % všech metabolitů kyseliny aminosalicyllové nacházejících se v moči.

Eliminace

Ve studii s jednorázovou dávkou byl plazmatický poločas kyseliny aminosalicyllové podávané ve formě přípravku GRANUPAS $1,62 \pm 0,85$ hod.

Kyselina aminosalicyllová a její metabolity jsou vylučovány glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Kumulativní vylučování kyseliny aminosalicyllové po 24 hodinách je 84 % perorálně podané dávky 4 g, 21 % ve formě kyseliny aminosalicyllové a 63 % v acetylované formě. Proces acetylace není geneticky určen, jako je tomu v případě izoniazidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Údaje získané ze studie embryofetálního vývoje u potkanů, v rámci kterých byl zvířatům podáván natrium-aminosalicylát (3,85 až 385 mg/kg), jsou omezené. Kostní defekty byly pozorovány pouze při podávání dávky 77 mg/kg a při ostatních dávkách bylo zaznamenáno zvýšení hmotnosti plodu. Byly pozorovány další malformace, přesná povaha těchto nálezů však není známa. Nedostatečná souvislost mezi dávkou a reakcí naznačuje, že nálezy nejsou klinicky relevantní, ale je třeba poznamenat, že byly

pozorovány při nižších než klinicky navržených dávkách. U králíka neměl natrium-aminosalicylát žádný vliv na embryofetální vývoj, hodnocené dávky však byly nižší než klinicky navržené dávky.

Natrium-aminosalicylát nebyl v Amesově testu s kmenem TA 100 mutagenní. Při kultivaci humánních lymfocytů *in vitro* nebyly pozorovány žádné klastogenní účinky achromatických, chromatidových a izochromatidových zlomů nebo chromatidových translokací při dávkách 153 nebo 600 µg/ml, ale při dávkách 1 500 a 3 000 µg/ml bylo zaznamenáno s dávkou související zvýšení počtu chromatidových aberací. S kyselinou aminosalicylovou byla provedena studie genotoxicity *in vivo*. Výsledky ukazují, že kyselina aminosalicylová nevyvolává žádný klastogenní účinek u myší, kterým byly podány netoxické dávky (vyšetřeno 24 hodin po 2 denních aplikacích dávky 312,5 až 1 250 mg/kg).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Dibutyl-sebakát

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu 1:1 30% disperze

Hypromelosa

Mikrokrytalická celulóza

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Sáčky lze uchovávat při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky vyrobené z papíru/polyethylenu s nízkou hustotou/hliníkové fólie/primeru/polyethylenu s nízkou hustotou.

Velikost balení: 30 sáčků. Balení obsahuje kalibrovanou odměrnou lžičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužívejte, pokud je sáček nafouknutý nebo pokud granule ztratily svoji světle hnědou barvu a jsou tmavě hnědé nebo fialové.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/896/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. dubna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 18. prosince 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Žádná

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Žádná

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTONOVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GRANUPAS 4 g enterosolventní granule
acidum aminosalicylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje acidum aminosalicylum 4 g.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní granule
30 sáčků
Kalibrovaná odměrná lžička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Nežvýkejte ani nedrťte.

Upozornění: Nepoužívejte, pokud je sáček nafouknutý nebo pokud granule ztratily svoji světle hnědou barvu a jsou tmavě hnědé nebo fialové.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/896/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GRANUPAS 4 g

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

GRANUPAS 4 g enterosolventní granule
acidum aminosalicycicum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Nežvýkejte ani nedrťte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

4 g

6. JINÉ

Upozornění: Nepoužívejte, pokud je sáček nafouknutý nebo pokud granule ztratily svoji světle hnědou barvu a jsou tmavě hnědé nebo fialové.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

GRANUPAS 4 g enterosolventní granule acidum aminosalicilicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GRANUPAS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GRANUPAS užívat
3. Jak se přípravek GRANUPAS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GRANUPAS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek GRANUPAS a k čemu se používá

Přípravek GRANUPAS obsahuje kyselinu aminosalicilovou, která se v případě rezistence (odolnosti původce onemocnění k antibiotikům) nebo nesnášenlivosti jiných terapií používá v kombinaci s jinými léky k léčbě rezistentní tuberkulózy u dospělých, dospívajících a dětí od 28 dnů věku.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GRANUPAS užívat

Neužívejte přípravek GRANUPAS:

- jestliže jste alergický(á) na kyselinu aminosalicilovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže trpíte závažným onemocněním ledvin.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku GRANUPAS se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku GRANUPAS se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte problémy s játry nebo mírné či středně závažné onemocnění ledvin,
- jestliže máte žaludeční vřed
- jestliže máte HIV infekci

Děti

Použití přípravku GRANUPAS se nedoporučuje u novorozenců a dětí (ve věku do 28 dnů).

Další léčivé přípravky a přípravek GRANUPAS

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště důležité je informovat lékaře, pokud užíváte některý z těchto léků:

- léky k léčbě tuberkulózy nebo ethionamid (další léky proti tuberkulóze),

- vitamin B₁₂,
- digoxin (k léčbě onemocnění srdce),
- difenhydramin (k léčbě alergických reakcí).
- tenofovir (k léčbě infekce HIV/ hepatitidy B)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek GRANUPAS se v nedoporučuje užívat v období těhotenství a smí se používat pouze na doporučení lékaře.

- Během užívání přípravku GRANUPAS nekojte, protože malá část léku může přecházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek GRANUPAS pravděpodobně neovlivní Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V opačném případě informujte svého lékaře nebo lékárníka.

3. Jak se přípravek GRANUPAS užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Doporučená dávka přípravku pro dospělé je 1 sáček třikrát denně v intervalu 1 sáček každých 8 hodin. Váš lékař může zahájit léčbu nižší dávkou, aby předešel možným nežádoucím účinkům. Neužívejte více než 3 sáčky denně. Léčba se obvykle předepisuje na dva roky (24 měsíců).

- Přidejte obsah sáčku do rajčatového nebo pomerančového džusu.
- Ihned vypijte.
- Pokud ve sklenici nějaké granule zůstanou, přilijte trochu džusu a ihned vypijte.

Použití u kojenců, dětí a dospívajících

Dávku pro kojence, děti a dospívající vypočte lékař na základě tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená celková denní dávka je 150 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti. Tato denní dávka se rozdělí do dvou dílčích dávek rozložených v průběhu dne.

- Pro odměření dávky použijte odměrnou lžičku, která je součástí balení tohoto přípravku.
- Odměření dávky:
 - Rysky na odměrné lžičce ukazují množství (kyseliny aminosalicilové v miligramech). Užívejte přesné množství, které Vám předepsal lékař.
 - Naberte granule přímo do lžičky.
 - Klepněte lžičkou o stůl, aby se hladina granulí vyrovnala, a v případě potřeby je doplňte.
- Nasypte granule na jablečné pyré nebo jogurt. Nechte dítě lék ihned sníst.

Užívání tohoto přípravku

- Granule nedrťte ani nežvýkejte. Granule polykejte vcelku. Je důležité, abyste granule nerozpouštěli, nedrtili ani nežvýkali, protože by nemuselo dojít k jejich správnému vstřebání a granule by mohly způsobit bolest žaludku nebo žaludeční krvácení.
- Nepoužívejte lék, pokud je sáček nafouknutý nebo pokud granule ztratily svoji světle hnědou barvu.
- Ve stolici můžete pozorovat zbytky granulí, což je normální.

Jestliže jste užil(a) více přípravku GRANUPAS, než jste měl(a)

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku GRANUPAS

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Počkejte do doby, kdy máte užít další dávku, a pokračujte v užívání normální dávky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během prvních 3 měsíců léčby přípravkem GRANUPAS musíte věnovat pozornost jakýmkoli známkám alergických reakcí (jako jsou výsev kožní vyrážky, svědivé červené skvrny na kůži, svědění kůže, vyrážka, slzení nebo svědění očí nebo ucpaní nosu) nebo hepatitidy (zánětu jater), (jako jsou horečka, únava, tmavá moč, bledá stolice, bolest břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma). . Jestliže zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, musíte neprodleně kontaktovat svého lékaře.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu ze 100):

- závratě
- bolest žaludku (bolest břicha),
- zvracení
- pocit na zvracení,
- nadýmání,
- průjem,
- měkká stolice,
- zarudnutí kůže nebo vyrážka,
- porucha chůze a rovnováhy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 1 000):

- ztráta chuti k jídlu (anorexie)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10 000):

- potíže se štítnou žlázou*,
- snížená schopnost vstřebávat živiny ze stravy,
- žaludeční vřed, krvácení do střev,
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka),
- kovová chuť v ústech,
- svědivá vyrážka

(*) u pacientů, kteří mají také infekci HIV, jsou potíže se štítnou žlázou a specificky snížená aktivita štítné žlázy nebo nízké hladiny hormonů štítné žlázy velmi častým nežádoucím účinkem, který může postihnout více než 1 z 10 lidí. U všech jedinců nakažených virem HIV Je třeba provádět pravidelné vyšetření funkce štítné žlázy.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 osobu z 10 000):

- snížení počtu krevních destiček,
- červené skvrny na kůži,
- snížení počtu bílých krvinek,
- snížení počtu červených krvinek,
- zhoršení schopnosti červených krvinek uvolňovat kyslík
- nízké hladiny cukru v krvi,
- bolest šlach,

- bolest hlavy,
- poruchy zraku,
- poškození nervů na rukou a nohou,
- závrať,
- přítomnost krystalů v moči,
- prodloužená doba krvácivosti,
- rozpadjaterních buněk
- zvýšené hladiny jaterních enzymů,
- úbytek tělesné hmotnosti.

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit)

- zánět jater (hepatitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GRANUPAS uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Sáčky lze uchovávat při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin od otevření.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že jsou sáčky nafouknuté nebo že granule mají tmavě hnědou nebo fialovou barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GRANUPAS obsahuje

Léčivou látkou je acidum aminosalicylicum.

Jeden sáček s enterosolventními granulemi obsahuje acidum aminosalicylicum 4 g.

Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, dibutyl-sebakát, kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu 1:1 30% disperze, hypromelosa, mikrokrystalická celulóza, mastek.

Jak přípravek GRANUPAS vypadá a co obsahuje toto balení

Tento lék je k dispozici ve formě světle hnědých enterosolventních granulí v sáčku.

Jedna krabička obsahuje 30 sáčků. Balení obsahuje kalibrovanou odměrnou lžičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nizozemsko

Výrobce

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma
Tél/Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

България

Lucane Pharma
Тел.: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: +45 808 20 101
info@frostpharma.com

Deutschland

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Eesti

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

France

Lucane Pharma
Tél: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Hrvatska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750

Lietuva

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma
Tél/Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma
Tel.: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Malta

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Nederland

Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge

FrostPharma AB
Tlf: +47 815 03 175
info@frostpharma.com

Österreich

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
Tel.: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Portugal

Overpharma
Tel: +351 214 307 760
info@overpharma.pt

România

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Ísland

FrostPharma AB

Sími: +46 775 86 80 02

E-mail: info@frostpharma.com

Italia

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Latvija

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com

info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

FrostPharma AB

Puh/Tel: +35 875 32 51 209

info@frostpharma.com

Sverige

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com

United Kingdom

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kyselina para-aminosalicylové dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupné literatuře (Parvez a kol.), včetně studie uvádějící, že lék obsahující kyselinu para-aminosalicylovou s vápníkem (PAS-Ca) významně snižuje systémovou expozici tenofoviru, se tato informace považuje za důležitou pro předepisující lékaře. Důvodem je přiměřená kvalita údajů s přijatelným křížovým designem a vysokou mírou účinku. Kromě toho není zřejmý důvod, proč by jiná než schválená forma soli měla významně změnit interakční potenciál. Proto se vyvozuje závěr, že informace o léčivých přípravcích obsahujících kyselinu para-aminosalicylovou (centralizovaně registrovaný léčivý přípravek) je třeba odpovídajícím způsobem změnit a doplnit.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny para-aminosalicylové výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kyselinu para-aminosalicylovou zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.