

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

GRANUPAS 4 g γαστροανθεκτικά κοκκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει 4 g παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικά κοκκία

Οι κόκκοι είναι μικροί, έχουν υπόλευκο/ανοιχτό καφέ χρώμα και διάμετρο 1,5 mm περίπου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το GRANUPAS ενδείκνυται για χρήση στο πλαίσιο κατάλληλου δοσολογικού σχήματος συνδυασμού για την πολυανθεκτική φυματίωση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 28 ημερών και άνω, σε περιπτώσεις στις οποίες για λόγους ανθεκτικότητας ή ανοχής δεν είναι εφικτή η σύνθεση αποτελεσματικού δοσολογικού σχήματος θεραπείας.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις επίσημες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

4 g (ένας φακελίσκος) τρεις φορές την ημέρα.

Το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα είναι 4 g ανά 8 ώρες. Το GRANUPAS μπορεί να λαμβάνεται με τροφή.

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 12 g. Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 24 μήνες.

Απευαισθητοποίηση

Η απευαισθητοποίηση επιτυγχάνεται αρχικά με τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 10 mg παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος (PAS). Η δοσολογία διπλασιάζεται σταδιακά ανά 2 ημέρες έως ότου αυτή αντιστοιχεί σε συνολικά 1 γραμμάριο και, στη συνέχεια, κατανέμεται σύμφωνα με το σύνηθες χρονοδιάγραμμα χορήγησης. Εάν εκδηλωθεί ήπια αύξηση της θερμοκρασίας ή δερματική αντίδραση, η αύξηση της δόσης μειώνεται κατά ένα επίπεδο ή αναστέλλεται για έναν κύκλο. Οι αντιδράσεις μετά από συνολική δόση 1,5 g είναι σπάνιες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα για τα παιδιά δεν είναι γνωστό. Τα περιορισμένα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ ενηλίκων και παιδιών.

Για τα βρέφη, τα παιδιά και τους εφήβους, η δοσολογία προσαρμόζεται στο βάρος του ασθενή και αντιστοιχεί σε 150 mg/kg την ημέρα, σε δύο δόσεις. Για τη μέτρηση δόσεων μικρότερων των 4g που χορηγούνται σε παιδιά μικρής ηλικίας διατίθεται δοσιμετρικό κουτάλι.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GRANUPAS στα νεογνά δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το περιεχόμενο του φακελίσκου προστίθεται σε ένα ποτήρι χυμό πορτοκάλι ή τοματοχυμό. Οι κόκκοι δεν διαλύονται, όμως όταν καθιζάνουν, αρκεί η ανακίνηση του χυμού μέσα στο ποτήρι για την επαναιώρησή τους. Ο χυμός πρέπει να καταναλωθεί αμέσως χωρίς να παραμείνουν καθόλου κόκκοι στο ποτήρι. Οι κόκκοι που παραμένουν στον πυθμένα του ποτηριού πρέπει να καταποθούν άμεσα προσθέτοντας μικρή ποσότητα υγρού. Οι μικρότερες δόσεις που χορηγούνται στα παιδιά μετρώνται με το δοσιμετρικό κουτάλι και πασπαλίζονται πάνω σε πουρέ μήλου ή γιαούρτι.

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις αναμειχθεί με χυμό πορτοκάλι, τοματοχυμό, πουρέ μήλου και γιαούρτι, και ενόσω οι κόκκοι παραμένουν ακέραιοι.

Οι κόκκοι δεν πρέπει να συνθλίβονται ή να μασώνται, εφόσον αυτό μπορεί να καταστρέψει την προστατευτική γαστρο-ανθεκτική επικάλυψη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή νεφρική νόσος. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν το παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο συσσωρεύουν τον ανενεργό ακετυλικό μεταβολίτη του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι οι μεταβολίτες του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος απεκκρίνονται ως επί το πλείστον μέσω σπειραματικής διήθησης, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παράγραφο 4.3)

Γαστρικό έλκος

Το παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με πεπτικό έλκος.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηπατική τοξικότητα

Το παρα-αμινοσαλικυλικού οξύ μπορεί να προκαλέσει ηπατίτιδα. Τα πρώτα συμπτώματα εκδηλώνονται συνήθως εντός τριών μηνών από την έναρξη της θεραπείας με την εμφάνιση εξανθήματος, που αποτελεί τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια, πυρετού και, λιγότερο συχνά, με την εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών όπως ανορεξία, ναυτία ή διάρροια. Στην περίπτωση αυτή η θεραπεία διακόπτεται αμέσως.

Υπερευαισθησία

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας, η οποία πρέπει να διακόπτεται αμέσως με την πρώτη ένδειξη εξανθήματος, πυρετού ή άλλης προειδοποιητικής ένδειξης δυσανεξίας.

Για την προσαρμογή της δοσολογίας με σκοπό την απευαισθητοποίηση, βλ. παράγραφο 4.2.

Υποθυρεοειδισμός σε ασθενείς που έχουν συμπολυνηθεί με τον HIV

Το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ μπορεί να σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς που έχουν συμπολυνηθεί με τον HIV. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται στους ασθενείς που έχουν συμπολυνηθεί με τον HIV πριν την έναρξη της θεραπείας, και τακτικά κατά την διάρκεια αυτής, κυρίως όταν το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ χορηγείται ταυτόχρονα με αιθιοιναμίδη/(προθιοιναμίδη).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι τα κελύφη των κόκκων ενδέχεται να είναι ορατά στα κόπρανά τους.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Στη βιβλιογραφία υποδεικνύονται τα ακόλουθα:

Βιταμίνη B12

Το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης B12 η οποία, όταν εξαντλείται, προκαλεί κλινικά σημαντικές ανωμαλίες στα ερυθροκύτταρα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία διάρκειας άνω του ενός μήνα πρέπει να ελέγχονται για τη διατήρηση των επιπέδων της βιταμίνης B12.

Διγοξίνη

Το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη γαστρεντερική απορρόφηση της διγοξίνης, αναστέλλοντας την απορροφητική ικανότητα των εντερικών κυττάρων. Σε περίπτωση συγχορήγησης πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα διοξίνης στον ορό των ασθενών.

Αιθιοιναμίδη

Η συγχορήγηση παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος και αιθιοιναμίδης μπορεί να εντείνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος, ιδίως τις γαστρεντερικές διαταραχές, περιλαμβανομένου του ίκτερου, της ηπατίτιδας, της ναυτίας, του εμέτου, της διάρροιας, του κοιλιακού άλγους ή της ανορεξίας. Εάν οι ως άνω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές, η χορήγηση αιθιοιναμίδης πρέπει να διακόπτεται.

Διφαινυλδραμίνη

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν μειώνει τη γαστρεντερική απορρόφηση του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος, και για τον λόγο αυτό δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αντιρετροϊκά

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα κατά την οποία χορηγήθηκε σχήμα ασβεστίου παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος (PAS-Ca) σε συνδυασμό με τενοφοβίρη, παρατηρήθηκε ότι η έκθεση στην τενοφοβίρη ήταν κατά προσέγγιση 3 φορές χαμηλότερη μετά από συγχορήγηση με πολλαπλές δόσεις PAS-Ca των 4000 mg σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο τενοφοβίρης. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής είναι άγνωστος. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα αλληλεπιδράσεων για τον προσδιορισμό της συσχέτισης αυτής της αλληλεπίδρασης στο συγκεκριμένο σχήμα PAS, παρ' όλα αυτά ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται όσον αφορά τον ενδεχόμενο

κίνδυνο μειωμένης αποτελεσματικότητας της τενοφοβίρης με την συγχορήγηση με παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

GRANUPAS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Στη βιβλιογραφία γίνονται αναφορές της χρήσης του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος σε έγκυο γυναίκα πάντα σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν επαρκείς και δεόντως ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τη χρήση του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος στον άνθρωπο, το παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνο εφόσον είναι απολύτως αναγκαίο.

Θηλασμός

Η παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος στα νεογνήνητα/βρέφη.

GRANUPAS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος στη γονιμότητα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα. Οι δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν επίσης συχνές, καθώς και όσες σχετίζονται με το νευρικό σύστημα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί παρατίθενται παρακάτω, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα. Η συχνότητα διακρίνεται στις εξής κατηγορίες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για κάθε ομαδοποίηση συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα εμφάνισης	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Θρομβοπενία, πορφύρα, λευκοπενία, αναιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, ακοκκιοκυττάρωση

<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Σπάνιες	Υποθυρεοειδισμός*
	Πολύ σπάνιες	Υπογλυκαιμία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Πολύ σπάνιες	Πόνος στους τένοντες, κεφαλαλγία, οφθαλμικές ανωμαλίες, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη
	Συχνές	Ζάλη, αιθουσαίο σύνδρομο
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Συχνές	Κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, τυμπανισμός, διάρροια, μαλακά κόπρανα,
	Όχι Συχνές	Ανορεξία,
	Σπάνιες	Σύνδρομο δυσαπορρόφησης*, πεπτικό έλκος, γαστρεντερική αιμορραγία, ίκτερος, μεταλλική γεύση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Συχνές	Δερματική υπερευαισθησία, δερματικό εξάνθημα
	Σπάνιες	Κνίδωση
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	Πολύ σπάνιες	Κρυσταλλουρία
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Πολύ σπάνιες	Μειωμένο επίπεδο προθρομβίνης, ηπατοκυτταρόλυση. Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, τρανσαμινάσες, απώλεια βάρους

*βλ.κατωτέρω : Περιγραφή των συλλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιγραφή των συλλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός σε ασθενείς που έχουν συμπολυνηθεί με τον HIV είναι ένα πολύ συχνό φαινόμενο, και συμβαίνει στο $\geq 1/10$ των ατόμων, κυρίως όταν το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ χορηγείται ταυτόχρονα με αιθιοναμίδη/(προθειοναμίδη).

Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ μπορεί να εκδηλώσουν σύνδρομο δυσαπορρόφησης, το οποίο είναι συνήθως ατελές. Στην πλήρη μορφή του το σύνδρομο περιλαμβάνει στεατόρροια, ανώμαλο σχήμα του λεπτού εντέρου όπως αποτυπώνεται μέσω ακτινογραφικής απεικόνισης, ατροφία λαχνών, μειωμένη χοληστερόλη, μειωμένη απορρόφηση D-ξυλόζης και σιδήρου. Η απορρόφηση τριγλυκεριδίων παραμένει σε κάθε περίπτωση φυσιολογική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα εμφάνισης, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται ότι θα είναι όμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας στον άνθρωπο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκοβακτηριακά, φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης, Κωδικός ATC: J04AA01

Μηχανισμός δράσης

Το αμινοσαλικυλικό οξύ διαθέτει βακτηριοστατική δράση κατά του *Mycobacterium tuberculosis*. Αναστέλλει την εμφάνιση βακτηριακής ανθεκτικότητας στη στρεπτομυκίνη και στην ισονιαζίδη. Ο μηχανισμός δράσης του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος προσομοιάζει με εκείνον των σουλφοναμίδων, οι οποίες ανταγωνίζονται το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) σε ό,τι αφορά τη συνθετάση διυδροπυριδίνης (DHP), ένα σημαντικό ένζυμο στη βιοσύνθεση του φυλλικού οξέος. Ωστόσο, το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ φαίνεται ότι αποτελεί *in vitro* ασθενή αναστολέα της DHP, αυξάνοντας την πιθανότητα να έχει διαφορετικό στόχο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το GRANUPAS είναι γαστροανθεκτικό σκεύασμα και, ως εκ τούτου, η οξεάντοχη επικάλυψη εμποδίζει την αποδόμηση των κόκκων στο στομάχι, προλαμβάνοντας έτσι τον σχηματισμό μετα-αμινοφαινόλης (μιας γνωστής ηπατοτοξίνης). Οι μικροί κόκκοι έχουν σχεδιαστεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε, σε αντίθεση με τα μεγάλα σωματίδια, να μην παρεμποδίζεται η διέλευσή τους κατά τη γαστρική κένωση. Υπό τις ουδέτερες συνθήκες που επικρατούν στο λεπτό έντερο ή μέσα σε ουδέτερες τροφές, η οξεάντοχη επικάλυψη διαλύεται εντός ενός λεπτού.

Κατά τη χορήγηση της δόσης, οι κόκκοι πρέπει να τοποθετούνται σε όξινη τροφή ώστε να διασφαλίζεται η προστασία της οξεάντοχης επικάλυψής τους.

Επειδή οι κόκκοι προστατεύονται από εντερική επικάλυψη, η απορρόφηση ξεκινά μόνον αφότου εγκαταλείψουν το στομάχι. Τα μαλακά κελύφη των κόκκων δεν διασπώνται και είναι ορατά στα κόπρανα.

Σε φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης (4 γραμμαρίων) σε υγιείς ενήλικες εθελοντές (N=11), ο αρχικός χρόνος για την επίτευξη 2 μg/mL αμινοσαλικυλικού οξέος στον ορό ήταν 2 ώρες, με εύρος τιμών μεταξύ 45 λεπτών και 24 ωρών. Ο μέσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης τιμής ήταν 6 ώρες, με εύρος 1,5-24 ώρες. Η μέση μέγιστη τιμή ήταν 20 μg/mL, με εύρος 9-35 μg/mL: η τιμή των 2μg/mL διατηρήθηκε για μέσο χρόνο 8 ωρών, με εύρος 5-9,5 ώρες, ενώ η τιμή του 1 μg/mL διατηρήθηκε για μέσο χρόνο 8,8 ωρών, με εύρος τιμών 6-11,5 ώρες.

Κατανομή

Το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ κατανέμεται σε διάφορους ιστούς και υγρά, περιλαμβανομένων των πνευμόνων, των νεφρών, του ήπατος και του περιτοναϊκού υγρού. Οι συγκεντρώσεις στο πλευριτικό ή στο αρθρικό υγρό είναι σχεδόν ίσες με εκείνες στο πλάσμα. Εκτός από περιπτώσεις φλεγμονής των μηνίγγων, το φάρμακο δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό των ασθενών όταν η συγκέντρωση του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αντιστοιχεί σε περίπου 10 έως 50% της συγκέντρωσης στο πλάσμα. Δεν είναι γνωστό εάν διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό. Μικρές ποσότητες της ουσίας κατανέμονται στο γάλα και στη χολή.

Το ποσοστό δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος ανέρχεται σε περίπου 50 έως 60%, η δε κινητική κατανομή παρουσιάζει διάρκεια ημιζωής 0,94 ώρες και όγκο κατανομής της τάξεως του 1,001 L/kg.

Βιομετασχηματισμός

Το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ ακετυλιώνεται στο ήπαρ και μετατρέπεται στον ανενεργό μεταβολίτη N-ακετυλ-παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ που δεν διαθέτει βακτηριοστατική δράση. Καθότι η ημιζωή της ουσίας αυτής στο πλάσμα είναι περίπου 1 ώρα, η συγκέντρωση δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η συγκέντρωση του μεταβολίτη ενδέχεται να αυξηθεί σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

Οι μείζονες μεταβολίτες του PAS παράγονται μέσω σύζευξης: σε γλυκίνη μέσω του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος (PASU) σε ποσοστό έως και 25% της δόσης, και σε N-ακετύλιο μέσω του N-ακετυλ-παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος (Ac-PAS) σε ποσοστό έως και 70% της δόσης. Αθροιστικά αντιστοιχούν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των συνολικών μεταβολιτών του PAS που ανιχνεύονται στα ούρα.

Απέκκριση

Σε μελέτη εφάπαξ δόσης παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος που χορηγήθηκε υπό μορφή GRANUPAS η ημιζωή στο πλάσμα ήταν $1,62 \pm 0,85$ ώρες.

Το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης. Για από του στόματος δόση των 4 g μετά από 24 ώρες το ποσοστό αθροιστικής απέκκρισης του παρα-αμινοσαλικυλικού είναι 84%, του παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος 21%, και της ακετυλιωμένης μορφής του 63%. Η διαδικασία ακετυλίωσης δεν καθορίζεται γενετικά, όπως ισχύει στην περίπτωση της ισονιαζίδης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από μελέτη εμβρυικής ανάπτυξης που διενεργήθηκε σε αρουραίους, στο πλαίσιο της οποίας τα ζώα έλαβαν αμινοσαλικυλικό νάτριο (3,85 έως 385 mg/kg) ήταν περιορισμένα. Οστικά ελλείμματα παρατηρήθηκαν μόνο με τη δόση των 77 mg/kg, ενώ με τις υπόλοιπες δόσεις παρατηρήθηκε αυξημένο βάρος του εμβρύου. Παρατηρήθηκαν επίσης άλλες δυσπλασίες, ωστόσο, δεν είναι γνωστή η ακριβής φύση των εν λόγω ευρημάτων. Η έλλειψη σχέσης δόσης-απόκρισης υποδεικνύει ότι τα εν λόγω ευρήματα δεν παρουσιάζουν κλινική συνάφεια, επισημαίνεται όμως ότι αυτά παρατηρήθηκαν με δόσεις χαμηλότερες από τις κλινικά προτεινόμενες δόσεις. Στα κουνέλια, το αμινοσαλικυλικό νάτριο δεν παρουσίασε επίδραση στην εμβρυική ανάπτυξη. Ωστόσο, οι δόσεις που αξιολογήθηκαν ήταν χαμηλότερες από τις κλινικά προτεινόμενες δόσεις.

Το αμινοσαλικυλικό νάτριο δεν ήταν μεταλλαξιογόνο στο στέλεχος TA 100 της δοκιμής Ames. Σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων *in-vitro* δεν παρατηρήθηκε κλαστογόνο δράση αχρωματικών, χρωματιδιακών, ισοχρωματικών θραύσεων ή μεταθέσεις χρωματιδίων στα 153 ή 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ωστόσο στα 1500 και στα 3000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση των χρωματιδιακών παρεκκλίσεων. Έχει διενεργηθεί *in vivo* μελέτη γονοτοξικότητας (δοκιμασία μικροπυρήνων) με το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ θεωρήθηκε ότι δεν προκάλεσε καμία κλαστογόνο επίδραση σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε σε μη τοξικά επίπεδα (εξετάστηκαν 24 ώρες μετά από 2 ημερήσιες δόσεις 312.5 έως 1250 mg/kg).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Σεβακικός διβουτυλεστέρας
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1) Διασπορά 30%
Υπρομελλόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Οι φακελίσκοι φυλάσσονται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C έως και 24 ώρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την(το) πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φακελίσκοι από χαρτί/χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο/φύλλο αλουμινίου/συγκολλητικό παράγοντα/χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

Μέγεθος συσκευασίας των 30 φακελίσκων. Διατίθεται βαθμονομημένο δοσιμετρικό κουτάλι.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ο φακελίσκος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι διογκωμένος ή εάν οι κόκκοι έχουν χάσει το ανοιχτό καφέ χρώμα τους και έχουν αποκτήσει σκούρο καφέ ή μοβ χρώμα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL
της Ολλανδίας

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/896/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Απριλίου 2014.

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Δεκεμβρίου 2018.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ Σ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL
της Ολλανδίας

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκρισή.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους/κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύνανται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Κανένα

- Υποχρέωση λήψης μεταγκριτικών μέτρων

Καμία

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GRANUPAS 4 g γαστροανθεκτικά κοκκία
παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 4 g παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γαστροανθεκτικά κοκκία
30 φακελίσκοι
Βαθμονομημένο δοσιμετρικό κουτάλι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.
Μην μασάτε ή συνθλίβετε.
Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιείτε εάν ο φακελίσκος είναι διογκωμένος ή οι κόκκοι έχουν χάσει το ανοιχτό καφέ χρώμα τους και έχουν αποκτήσει σκούρο καφέ ή μοβ χρώμα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/896/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

GRANUPAS 4g

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

GRANUPAS 4g γαστροανθεκτικά κοκκία
παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ
Από του στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην μασάτε ή συνθλίβετε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

4 g

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιείτε εάν ο φακελίσκος είναι διογκωμένος ή οι κόκκοι έχουν χάσει το ανοιχτό καφέ χρώμα τους και έχουν αποκτήσει σκούρο καφέ ή μοβ χρώμα.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

GRANUPAS 4 g γαστροανθεκτικά κοκκία παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το GRANUPAS και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το GRANUPAS
3. Πώς να πάρετε GRANUPAS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το GRANUPAS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το GRANUPAS και ποια είναι η χρήση του

Το GRANUPAS περιέχει παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ το οποίο χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 28 ημερών και άνω για τη θεραπεία της ανθεκτικής φυματίωσης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας ή δυσανεξίας σε άλλες θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το GRANUPAS

Μην πάρετε το GRANUPAS

- σε περίπτωση αλλεργίας στο παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο.

Εάν δεν είστε σίγουροι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το GRANUPAS.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το GRANUPAS

- εάν έχετε προβλήματα στο ήπαρ ή ήπια ή μέτρια νεφρική νόσο
- εάν έχετε έλκος στομάχου
- εάν έχετε μολυνθεί με τον HIV

Παιδιά

Η χρήση του GRANUPAS δεν συνιστάται σε νεογνά (ηλικίας κάτω των 28 ημερών).

Άλλα φάρμακα και το GRANUPAS

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Αντιφυματικά φάρμακα ή αιθιοναμίδη (άλλες θεραπείες κατά της φυματίωσης)
- Βιταμίνη B12
- διγοξίνη (για καρδιακή νόσο)
- διφαινυλδραμίνη (για αλλεργικές αντιδράσεις)
- Τενοφοβίρ (για λοιμώξεις HIV/ηπατίτιδας B)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Το GRANUPAS δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον κατόπιν υπόδειξης του γιατρού σας. Μην θηλάζετε όταν λαμβάνετε το GRANUPAS διότι μικρές ποσότητες του φαρμάκου μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το GRANUPAS δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές. Στην περίπτωση που παρουσιάσετε αρνητικές επιπτώσεις σε αυτές τις δραστηριότητες, θα πρέπει να το αναφέρετε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

3. Πώς να πάρετε το GRANUPAS

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 1 φακελίσκος τρεις φορές την ημέρα, και ισοδυναμεί με 1 φακελίσκο ανά 8 ώρες. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει αρχικά χαμηλότερη δοσολογία με σκοπό την πρόληψη πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μην παίρνετε περισσότερους από 3 φακελίσκους την ημέρα. Η θεραπεία διαρκεί συνήθως 2 χρόνια (24 μήνες).

- Προσθέστε το περιεχόμενο του φακελίσκου σε ένα ποτήρι χυμό τομάτας ή πορτοκαλιού.
- Πιείτε το αμέσως
- Αν παραμείνουν κόκκοι στο ποτήρι, προσθέστε λίγο ακόμη χυμό και πιείτε τον αμέσως.

Χρήση σε βρέφη, παιδιά και εφήβους

Η δοσολογία για τα βρέφη, τα παιδιά και τους εφήβους υπολογίζεται από τον γιατρό σας βάσει του σωματικού βάρους του ασθενή. Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση είναι 150 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Η ημερήσια αυτή ποσότητα διαιρείται σε δύο δόσεις που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας.

- Για τη μέτρηση της δόσης χρησιμοποιήστε το κουτάλι που εσωκλείεται στη συσκευασία.
- Για τη μέτρηση της δόσης:
 - οι γραμμές στο κουτάλι υποδεικνύουν την ποσότητα (σε χιλιογραμμάρια παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος). Μετρήστε τη σωστή ποσότητα σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού σας.
 - Τοποθετήστε τους κόκκους απευθείας στο κουτάλι.
 - Χτυπήστε απαλά το κουτάλι μια φορά πάνω στο τραπέζι για να απλωθεί το περιεχόμενό του και προσθέστε περισσότερους κόκκους, εφόσον χρειάζεται.
- Πασπαλίστε τους κόκκους πάνω σε πουρέ μήλου ή σε γιαούρτι.
- Το παιδί σας πρέπει να το καταναλώσει αμέσως.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Μην συνθλίβετε και μην μασάτε τους κόκκους. Οι κόκκοι θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληροι. Είναι σημαντικό να μην διαλύετε, θρυμματίζετε ή μασάτε τους κόκκους, εφόσον

υπάρχει κίνδυνος να μην απορροφηθούν κατάλληλα και να προκαλέσουν κοιλιακό άλγος ή αιμορραγία.

- Μην χρησιμοποιείτε τον φακελίσκο αν είναι διογκωμένος ή εάν οι κόκκοι έχουν χάσει το ανοιχτό καφέ χρώμα τους.
- Μπορεί να παρατηρήσετε κόκκους στα κόπρανά σας. Είναι φυσιολογικό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση GRANUPAS από την κανονική

Απευθυνθείτε σε κάποιον γιατρό ή φαρμακοποιό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση GRANUPAS

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Περιμένετε μέχρι την ώρα λήψης της επόμενης δόσης, και πάρτε την κανονική δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας σας με το GRANUPAS, θα πρέπει να προσέχετε για οποιαδήποτε ένδειξη αλλεργικής αντίδρασης (για παράδειγμα δερματικά εξανθήματα, κνησμοί, ερυθρές κηλίδες στο δέρμα, κνησμός, εξάνθημα, δακρύρροια ή κνησμός στα μάτια ή ρινική συμφόρηση) ή ηπατίτιδας (για παράδειγμα πυρετός, κόπωση, σκοτεινόχρωμα ούρα, ωχρά κόπρανα, κοιλιακό άλγος, κιτρινωπό δέρμα και μάτια). Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 100 ανθρώπους):

- ζάλη,
- στομαχόπονος (κοιλιακό άλγος),
- έμετος,
- ναυτία,
- τυμπανισμός,
- διάρροια,
- μαλακά κόπρανα,
- δερματικό ερύθημα ή εξάνθημα,
- διαταραχές βάρδισης και ισορροπίας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- απώλεια όρεξης (ανορεξία)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10.000 ανθρώπους):

- προβλήματα θυρεοειδούς αδένα*,
- μειωμένη ικανότητα απορρόφησης θρεπτικών στοιχείων από την τροφή,
- έλκος,
- αιμορραγία εντέρου,
- κιτρινωπό δέρμα ή μάτια (ίκτερος),
- μεταλλική γεύση,
- κνησμοί, εξάνθημα.

(*) σε άτομα που έχουν επίσης μολυνθεί με τον HIV, προβλήματα θυρεοειδούς αδένα και ειδικά υποθυρεοειδισμός ή χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, είναι μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε πάνω από 1 στα 10 άτομα. Συνιστάται η τακτική

παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από HIV.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν λιγότερα από 1 στα 10.000 άτομα):

- μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων,
- κόκκινα στίγματα στο δέρμα,
- μείωση του αριθμού λευκοκυττάρων,
- μείωση του αριθμού ερυθροκυττάρων,
- μείωση της ικανότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων να απελευθερώνουν οξυγόνο
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα,
- πόνος στους τένοντες,
- πονοκέφαλος,
- οφθαλμικές ανωμαλίες,
- νευρολογικές βλάβες στα χέρια και στα πόδια,
- ζάλη,
- κρύσταλλοι στα ούρα.
- παρατεταμένη διάρκεια αιμορραγίας,
- καταστροφή των ηπατικών κυττάρων
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα,
- απώλεια βάρους,

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- ηπατίτιδα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το GRANUPAS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φακελίσκο μετά από την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Οι φακελίσκοι φυλάσσονται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C έως και 24 ώρες μετά το άνοιγμα.

Να μη χρησιμοποιείτε το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι οι φακελίσκοι είναι διογκωμένοι ή εάν οι κόκκοι έχουν αποκτήσει σκούρο καφέ ή μοβ χρώμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το GRANUPAS

Η δραστική ουσία είναι το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ.

Κάθε φακελίσκος γαστροανθεκτικών κοκκίων περιέχει 4 g παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος.

Τα άλλα συστατικά είναι κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, σεβακικός διβουτυλεστέρας, συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1) διασπορά 30%, υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, τάλκης.

Εμφάνιση του GRANUPAS και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό διατίθεται σε μορφή γαστροανθεκτικών κοκκίων ανοιχτού καφέ χρώματος σε φακελίσκους.

Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους. Εσωκλείεται βαθμονομημένο δοσιμετρικό κουτάλι.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
της Ολλανδίας

Παραγωγός

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL
της Ολλανδίας

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/ Belgique /Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

FrostPharma AB
Tlf: +47 815 03 175
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
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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.
Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι προς άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την (τις) παρα-αμινοσαλικυλικού, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία (Parvez et al.), συμπεριλαμβανομένης μιας μελέτης που αναφέρει ότι το σχήμα ασβεστίου/παρα-αμινοσαλικυλικού οξέος μείωσε σημαντικά τη συστηματική έκθεση στην τενοφοβίρη, κρίνεται ότι οι εν λόγω πληροφορίες μπορεί να είναι σημαντικές για τους συνταγογραφούντες, καθώς τα δεδομένα αυτά φαίνεται να είναι αρκούντως τεκμηριωμένα, χάρη στην αποδεκτή διασταυρούμενη λήψη και το ευρύ φάσμα αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, δεν υφίσταται προφανής λόγος για να θεωρηθεί ότι μια άλλη μορφή άλατος εκτός από την εγκεκριμένη θα άλλαζε δραστικά το δυναμικό αλληλεπίδρασης. Ως εκ τούτου, συνάγεται το συμπέρασμα ότι η διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ (κεντρικώς εγκεκριμένο προϊόν) πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την (τις) παρα-αμινοσαλικυλικού, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) παρα-αμινοσαλικυλικού παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.