

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GRANUPAS 4 g granulado gastroresistente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 4 g de ácido para-aminosalicílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado gastroresistente

Los gránulos son pequeños de color blanco o marrón claro, aproximadamente de 1,5 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

GRANUPAS está indicado como parte de un tratamiento de combinación adecuado para la tuberculosis multirresistente en adultos y pacientes pediátricos a partir de 28 días cuando no es posible componer una pauta terapéutica alternativa eficaz por razones de resistencia o de tolerabilidad.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales para el uso adecuado de medicamentos antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

4 g (un sobre) tres veces al día.

La pauta recomendada es de 4 g cada 8 horas. GRANUPAS se puede tomar sin alimentos.

La dosis diaria máxima es de 12 g. La duración habitual del tratamiento es de 24 meses.

Desensibilización

La desensibilización se puede efectuar comenzando con 10 mg de ácido para-aminosalicílico (PAS) administrado como dosis única. La dosis se duplica cada 2 días hasta alcanzar un total de 1 gramo y a partir de entonces se divide para seguir la pauta posológica habitual. Si el paciente presenta una leve fiebre o reacción cutánea, se debe volver a bajar la dosis un nivel o detener la progresión durante un ciclo. Son raras las reacciones después de una dosis total de 1,5 g.

Población pediátrica

La pauta posológica óptima para niños no está establecida. Los datos farmacocinéticos limitados indican que no hay una diferencia sustancial entre adultos y niños.

Para lactantes, niños y adolescentes la dosis se adaptará al peso del paciente a 150 mg/kg por día, dividida en dos tomas. Se facilita una cucharilla de medida para dosificar las dosis inferiores a 4 g destinadas a los niños pequeños.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido para-aminosalicílico en neonatos. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

El contenido del sobre se debe vaciar en un vaso de zumo de naranja o tomate. No se disuelve, pero al remover el zumo en el vaso los gránulos que puedan haberse precipitado al fondo se vuelven a suspender. Se debe beber enseguida y comprobar que no queden gránulos en el vaso. Si quedaran gránulos en el fondo del vaso, se deben tomar de inmediato añadiendo una pequeña cantidad de líquido. Para los niños, las dosis se deben medir con la cucharilla de medida y administrar rociándola sobre puré de manzana o yogur.

El medicamento se debe tragar de inmediato después de mezclarlo con el zumo de naranja o tomate, el puré de manzana o el yogur, mientras los gránulos están intactos.

Los gránulos no deben ser triturados ni masticados, ya que esto afecta el recubrimiento gastrorresistente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia renal grave. Los pacientes con insuficiencia renal grave no deben tomar ácido para-aminosalicílico. Los pacientes con insuficiencia renal grave acumulan el metabolito acetyl inactivo del ácido para-aminosalicílico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal leve a moderada

Dado que gran parte de los metabolitos del ácido para-aminosalicílico se eliminan por filtración glomerular, se debe actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver también sección 4.3).

Úlcera gástrica

Ácido para-aminosalicílico se debe usar con precaución en pacientes con úlcera gastroduodenal.

Insuficiencia hepática

Ácido para-aminosalicílico se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Toxicidad hepática

El ácido para-aminosalicílico puede causar hepatitis. En general, los primeros síntomas aparecen en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento; la reacción adversa más frecuente es erupción seguida de fiebre y, con mucha menor frecuencia, trastornos gastrointestinales de anorexia, náuseas y diarrea. En este caso, el tratamiento se debe interrumpir de inmediato.

Hipersensibilidad

El paciente se debe someter a una vigilancia estrecha durante los tres primeros meses de tratamiento y este se debe interrumpir de inmediato ante los primeros signos de erupción, fiebre u otros signos premonitorios de intolerancia.

Para descripción de ajustes posológicos para desensibilización, ver sección 2.

Hipotiroidismo en pacientes coinfectados por el VIH

El ácido para-aminosalicílico se puede asociar a aumento del riesgo de hipotiroidismo en pacientes coinfectados por el VIH. Se debe vigilar la función tiroidea en pacientes coinfectados por el VIH antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, en particular cuando se administre de forma conjunta ácido para-aminosalicílico con etionamida/protionamida.

Se debe advertir a los pacientes de que es posible que vean los esqueletos de los gránulos en las heces.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Los resultados publicados en la bibliografía científica indican lo siguiente:

Vitamina B12

El ácido para-aminosalicílico puede reducir la absorción de la vitamina B12 y posteriormente se pueden producir anomalías eritrocíticas de importancia clínica; se debe considerar administrar vitamina B12 a los pacientes que reciban tratamiento durante más de un mes.

Digoxina

El ácido para-aminosalicílico puede disminuir la absorción gastrointestinal de la digoxina al inhibir la actividad de absorción de las células intestinales. Es preciso hacer un seguimiento de las concentraciones de digoxina sérica de los pacientes que se tratan concomitantemente con este fármaco.

Etionamida

La administración concomitante de ácido para-aminosalicílico y etionamida puede intensificar las reacciones adversas del primero, principalmente los efectos gastrointestinales, entre ellos la ictericia, la hepatitis, las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal o la anorexia. Si estos efectos son importantes, se debe retirar la etionamida.

Difenilhidramina

Este medicamento disminuye la absorción gastrointestinal del ácido para-aminosalicílico y no se debe administrar concomitantemente.

Antirretrovirales

En un estudio de interacción farmacológica en personas sanas con una formulación de ácido paraaminosalicílico-calcio (PAS-Ca), la exposición a tenofovir se redujo aproximadamente el triple cuando se administró conjuntamente con múltiples dosis de 4000 mg PAS-Ca en comparación con la administración de tenofovir solo. Se desconoce el mecanismo subyacente a esta interacción. No hay datos disponibles sobre esta interacción clínica para determinar su relevancia con la formulación actual de PAS, pero se debería prestar atención al posible riesgo de pérdida de eficacia de tenofovir cuando se administre conjuntamente con ácido paraaminosalicílico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o éstos son limitados, relativos al uso del ácido para-aminosalicílico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar GRANUPAS durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Los datos publicados sobre el ácido para-aminosalicílico en mujeres embarazadas se refieren siempre a una administración concomitante con otros medicamentos. Dado que no se dispone de estudios adecuados y controlados correctamente de ácido para-aminosalicílico en humanos, este fármaco se debe administrar a mujeres embarazadas solo si es claramente necesario.

Lactancia

El ácido para-aminosalicílico se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de ácido para-aminosalicílico en recién nacidos/niños.

GRANUPAS no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen pruebas del efecto del ácido para-aminosalicílico sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del ácido para-aminosalicílico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes estuvieron relacionadas con el aparato digestivo. También fueron frecuentes las reacciones de hipersensibilidad cutánea, además de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso.

Tabla de reacciones adversas

En el cuadro siguiente se enumeran todas las reacciones adversas, según la frecuencia y la clase del sistema de clasificación de órganos. Según la frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy raros	Trombocitopenia, púrpura, leucopenia, anemia, metahemoglobinemia, agranulocitosis
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Raros	Hipotiroidismo*
	Muy raros	Hipoglucemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy raros	Dolor de tendones, cefalea, anomalías visuales, neuropatía periférica, mareo
	Frecuentes	Vértigo, síndrome vestibular
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, hinchazón, diarrea, heces blandas
	Poco frecuentes	anorexia,
	Raros	Síndrome de malabsorción*, úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal, ictericia, sabor metálico
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuencia no conocida	Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Hipersensibilidad cutánea, erupción
	Raros	Urticaria

<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raros	Cristaluria
<i>Exploraciones complementarias</i>	Muy raros	Disminución de la concentración de protrombina, citolisis hepática, aumento de la concentración en sangre de la fosfatasa alcalina, las transaminasas; pérdida de peso

* Ver a continuación la Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo en pacientes coinfectados por el VIH es un fenómeno muy frecuente y se produce en $\geq 1/10$ pacientes, en particular cuando se administra PAS con etionamida/protionamida.

Síndrome de malabsorción

El síndrome de malabsorción se puede presentar en pacientes tratados con el ácido para-aminosalicílico, pero normalmente no es absoluto. El síndrome de malabsorción absoluto incluye esteatorrea, un patrón anómalo en la radiografía del intestino delgado, atrofia de vellosidad, hipocolesterolemia, disminución de la absorción de D-xilosa y hierro. La absorción de triglicéridos es siempre normal.

Población pediátrica

Se prevé que el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean los mismos que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay constancia de sobredosis en personas. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e iniciar de manera inmediata el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicobacterianos, fármacos para el tratamiento de la tuberculosis código ATC: J04AA01

Mecanismo de acción

El ácido aminosalicílico es un bacteriostático contra *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibe el inicio de la resistencia bacteriana a la estreptomina y la isoniacida.

El mecanismo de acción del ácido para-aminosalicílico es semejante al de las sulfonamidas, ya que compete con el ácido paraaminobenzoico (PABA) por la sintetasa del dihidropteroato (DHP), una enzima clave en la biosíntesis de los folatos. Sin embargo, el ácido para-aminosalicílico es un inhibidor débil de la DHP *in vitro*, por lo que es posible que actúe sobre una diana diferente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

GRANUPAS es un preparado gastrorresistente y, por lo tanto, la cubierta resistente al ácido de los gránulos evita que estos se degraden en el estómago, evitando así la formación de metaaminofenol (una conocida hepatotoxina). Los pequeños gránulos se han diseñados para evitar la limitación que implican las partículas grandes para el vaciamiento gástrico. En condiciones neutras, como las que se encuentran en el intestino delgado o en los alimentos neutros, la cubierta ácidosresistente se disuelve en un minuto.

Es preciso tener cuidado al administrar estos gránulos para proteger la cubierta ácidosresistente, lo que se logra manteniendo los gránulos en un alimento ácido durante la administración de la dosis.

Como los gránulos están protegidos por una cubierta entérica, la absorción no comienza hasta que abandonan el estómago. Los esqueletos blandos de los gránulos permanecen y se pueden ver en las heces.

En un estudio farmacocinético de dosis única (4 gramos) en voluntarios sanos adultos (N = 11), el tiempo inicial hasta alcanzar una concentración sérica de 2 µg/ml de ácido aminosalicílico fue de 2 horas, con un intervalo de 45 minutos a 24 horas; la mediana del tiempo hasta la concentración máxima fue de 6 horas, con un intervalo de 1,5 a 24 horas; el nivel máximo medio fue de 20 µg/ml, con un intervalo de 9 a 35 µg/ml; se mantuvo una concentración de 2 µg/ml durante una media de 8 horas, con un intervalo de 5 a 9,5 y se mantuvo una concentración de 1 µg/ml durante una media de 8,8 horas, con un intervalo de 6 a 11,5 horas.

Distribución

El ácido para-aminosalicílico se distribuyó entre diversos tejidos y líquidos, entre ellos, los pulmones, los riñones, el hígado y el líquido peritoneal. Las concentraciones en el líquido pleural o sinovial son, aproximadamente, iguales a las plasmáticas. El fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica de los pacientes, a no ser que las meninges estén inflamadas, cuando la concentración del ácido para-aminosalicílico en el líquido cefalorraquídeo es un 10 a un 50 % de la plasmática, aproximadamente. Se desconoce si atraviesa la barrera placentaria. Pequeñas cantidades de este agente se distribuyen por la leche y la bilis.

La unión a proteínas plasmáticas es de un 50 a 60 % aproximadamente, la distribución cinética tiene una semivida de 0,94 horas y el volumen de distribución es de 1,001 l/kg.

Biotransformación

El ácido para-aminosalicílico se acetila en el hígado y se transforma en un metabolito inactivo, ácido N-acetil-para-aminosalicílico, que carece de actividad bacteriostática. La semivida de este agente en plasma es de 1 hora, aproximadamente, y con la función hepática alterada su concentración no se altera de forma sustancial. La concentración del metabolito puede aumentar en casos de insuficiencia renal.

Los principales metabolitos del ácido para-aminosalicílico (PAS) se producen por conjugación: glicina del ácido paraaminosalicílico (PASU) hasta el 25 % de la dosis y N-acetil en ácido N-acetilpara-aminosalicílico (Ac-PAS) hasta un 70 % de la dosis. Juntos constituyen más del 90 % del total de los metabolitos del PAS encontrados en la orina.

Eliminación

En un estudio de dosis única, la semivida en el plasma del ácido para-aminosalicílico, administrado como GRANUPAS, fue de $1,62 \pm 0,85$ horas.

El ácido para-aminosalicílico y sus metabolitos se excretan por filtración glomerular y secreción tubular. La excreción acumulada de para-aminosalicílico después de 24 horas es del 84 % de una dosis

oral de 4 g: un 21 % como ácido para-aminosalicílico y un 63 % como la forma acetilada. El proceso de acetilación no está determinado genéticamente como en el caso de la isoniazida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

Son escasos los datos disponibles de un estudio de desarrollo embrionario en ratas, en el que se administró aminosalicilato sódico (3,85 a 385 mg/kg) a los animales. Solo se observaron anomalías óseas con 77 mg/kg y un aumento del peso fetal a las otras dosis. Se observaron otras malformaciones; sin embargo, se desconoce la naturaleza exacta de estos hallazgos. La falta de relación entre la dosis y la respuesta permite suponer que los hallazgos no tienen relevancia clínica, pero cabe señalar que estos se produjeron en dosis menores a las propuestas para el ámbito clínico. En el conejo, el aminosalicilato sódico no tuvo efectos en el desarrollo embrionario; sin embargo, las dosis evaluadas fueron inferiores a las propuestas para el ámbito clínico.

El aminosalicilato sódico no fue mutágeno en la cepa experimental Ames TA 100. En los cultivos de linfocitos humanos *in vitro*, los efectos clastógenos de roturas acromáticas, cromatídicas, isocromatídicas o traslocaciones cromatídicas no se observaron con 153 o 600 µg/ml, pero con 1.500 y 3.000 µg/ml hubo un aumento asociado a la dosis en las aberraciones cromatídicas. Se ha efectuado un estudio de genotoxicidad (prueba de micronúcleos) con ácido para-aminosalicílico. Los resultados indican que se considera que el ácido para-aminosalicílico no ha producido ningún efecto clastógeno en ratones tratados con niveles de dosis no tóxicos (examinados 24 horas después de 2 administraciones diarias de 312,5 a 1.250 mg/kg).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Silice coloidal hidratada

Dibutil sebacato

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) en dispersión al 30 %

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Los sobres se pueden conservar por debajo de 25°C hasta 24 horas tras la primera apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los sobres constan de papel/polietileno de baja densidad/lámina de aluminio/imprimación/polietileno de baja densidad.

Tamaño del envase de 30 sobres. Se facilita una cucharilla de medida calibrada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No utilice este medicamento si el sobre está hinchado o los gránulos han perdido su color marrón claro y han adquirido una coloración marrón oscura o púrpura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
los Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/896/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 07 de abril de 2014.

Fecha de la última renovación: 18 Diciembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
los Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Ninguna

• Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización

Ninguna

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GRANUPAS 4 g granulado gastrorresistente
ácido para-aminosalicílico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 4 g de ácido para-aminosalicílico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado gastrorresistente
30 sobres
Cucharilla de medida calibrada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
No masticar ni triturar.
Aviso: No utilice este medicamento si el sobre está hinchado o los gránulos han perdido el color marrón claro original y han adquirido una coloración marrón oscura o púrpura.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
los Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/896/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

GRANUPAS 4 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GRANUPAS 4 g granulado gastroresistente
ácido para-aminosalicílico
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No masticar ni triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

4 g

6. OTROS

Aviso: No utilice este medicamento si el sobre está hinchado o los gránulos han perdido su color marrón claro original y han adquirido una coloración marrón oscura o púrpura.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

GRANUPAS 4 g granulado gastroresistente ácido para-aminosalicílico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es GRANUPAS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar GRANUPAS
3. Cómo tomar GRANUPAS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GRANUPAS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es GRANUPAS y para qué se utiliza

GRANUPAS contiene ácido para-aminosalicílico que se utiliza en adultos y en niños de 28 días de edad o mayores para tratar la tuberculosis resistente, combinado con otros medicamentos, en casos de resistencia o intolerabilidad a otros tratamientos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar GRANUPAS

No tome GRANUPAS

- si es alérgico al ácido para-aminosalicílico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece una enfermedad renal grave.

Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar GRANUPAS.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar GRANUPAS

- si tiene problemas hepáticos o enfermedad renal leve o moderada
- si padece una úlcera de estómago
- si está infectado por el VIH

Niños

No se recomienda el uso de GRANUPAS en niños recién nacidos (menores de 28 días).

Otros medicamentos y GRANUPAS

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos antituberculosos o etionamida (otros tratamientos contra la tuberculosis)
- Vitamina B12

- Digoxina (para la enfermedad cardiaca)
- Difenilhidramina (para las reacciones alérgicas)
- Tenofovir (para infecciones de VIH/hepatitis B)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar GRANUPAS durante el embarazo y solo debe utilizarse si así lo indica su médico. No dé el pecho mientras toma GRANUPAS, ya que es posible que pequeñas cantidades de este medicamento pasen a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que GRANUPAS afecte su capacidad para conducir cualquier vehículo y utilizar máquinas. En caso de que ocurra, notifíquelo a su médico o farmacéutico.

3. Cómo tomar GRANUPAS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Adultos

La dosis recomendada para adultos es de 1 sobre, 3 veces al día, con una pauta de 1 sobre cada 8 horas. Es posible que su médico deba iniciar el tratamiento con una dosis inferior para evitar posibles efectos adversos.

No tome más de 3 sobres al día. Por lo general, el tratamiento se administra durante dos años (24 meses).

- Vacíe el contenido del sobre en un vaso de zumo de tomate o naranja.
- Bébalo en seguida.
- Si quedan algunos gránulos en el vaso, vierta un poco más de zumo y bébalo en seguida.

Uso en lactantes, niños y adolescentes

El médico calculará la dosis para los lactantes, los niños y los adolescentes basándose en el peso corporal del paciente. La dosis diaria total recomendada es de 150 mg por cada kg de peso corporal. Esta cantidad diaria se divide en dos dosis distribuidas a lo largo del día.

- Use la cucharilla que viene con el medicamento para medir la dosis.
- Para medir la dosis:
 - Las líneas de la cucharilla indican la cantidad (en miligramos de ácido para-aminosalicílico). Tome la cantidad correcta que le ha recetado su médico.
 - Ponga los gránulos directamente en la cucharilla.
 - Dé un ligero golpe con la cucharilla sobre una mesa para que los gránulos se nivelen horizontalmente y llénela más si fuera necesario.
- Espolvoree los gránulos sobre puré de manzana o yogur.
- Haga que su hijo lo coma en seguida.

Uso de este medicamento

- No triture ni mastique los gránulos. Trague los gránulos enteros. Es importante que no disuelva, triture o mastique los gránulos, ya que pueden no absorberse de forma correcta y causar dolor de estómago o sangrado.
- No utilice el sobre si está hinchado o los gránulos han perdido su color marrón claro original.
- Es posible que vea gránulos en las heces; es normal.

Si toma más GRANUPAS del que debe

Consulte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar una dosis de GRANUPAS

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Espere hasta el momento de tomar la dosis siguiente y tome la dosis habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre cómo utilizar este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante los 3 primeros meses de su tratamiento con GRANUPAS, debe prestar atención a cualquier signo de reacción alérgica (por ejemplo, erupciones, manchas rojas en la piel que pican, picazón, sarpullido, ojos llorosos, picor de ojos o congestión nasal) o de hepatitis (por ejemplo, fiebre, fatiga, orina oscura, deposiciones muy claras, dolor abdominal, piel y ojos amarillos). Si experimenta alguno de estos síntomas, debe consultar de inmediato a su médico.

Efectos adversos frecuentes (observados en más de 1 paciente de cada 100):

- vértigo,
- dolor de estómago (dolor abdominal),
- vómitos,
- náuseas,
- hinchazón,
- diarrea,
- heces blandas,
- enrojecimiento de la piel o sarpullido,
- alteración de la forma de andar o del equilibrio.

Efectos adversos poco frecuentes (observados en más de 1 paciente de cada 1 000):

- pérdida del apetito (anorexia)

Efectos adversos raros (observados en más de 1 paciente de cada 10 000):

- problemas de la glándula tiroides*,
- disminución de la capacidad de absorber nutrientes de los alimentos,
- úlcera, sangrado del intestino,
- coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia),
- sabor metálico,
- sarpullido con picor.

(* En personas infectadas también por el VIH, los problemas de la glándula tiroides, en concreto una actividad insuficiente de la tiroides o concentraciones bajas de hormonas tiroideas, son un efecto adverso muy frecuente que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. Se recomienda un control periódico de la función tiroidea a todas las personas con VIH.

Efectos adversos muy raros (observados en menos de 1 paciente de cada 10 000):

- reducción del número de plaquetas de la sangre,
- manchas rojas en la piel,
- reducción del número de glóbulos blancos,
- reducción del número de glóbulos rojos,
- reducción de la capacidad de los glóbulos rojos para liberar oxígeno,
- niveles bajos de azúcar en la sangre,
- dolor de los tendones, dolor de cabeza,
- anomalías visuales, daño a los nervios de las manos y los pies,
- mareo,

- cristales en la orina.
- tiempo de sangrado prolongado,
- destrucción de células hepáticas,
- nivel de enzimas elevado,
- pérdida de peso,

Efectos adversos frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- hepatitis

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GRANUPAS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el sobre después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Una vez abiertos los sobres se pueden conservar por debajo de 25°C hasta 24 horas.

No utilice este medicamento si observa que los sobres están hinchados o los gránulos son de color marrón oscuro o púrpura

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües <ni a la basura>. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GRANUPAS

El principio activo es el ácido para-aminosalicílico.

Cada sobre de granulado gastrointestinal contiene 4 g de ácido para-aminosalicílico.

Los demás componentes son dióxido de silicio coloidal, dibutylsebacato, copolímero de ácido metacrílico, etilacrilato (1:1) en dispersión al 30 %, hipromelosa, celulosa microcristalina, talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se presenta como un granulado gastrorresistente marrón claro en sobres.

Cada caja contiene 30 sobres. Se facilita una cucharilla de medida calibrada.

Titular de la autorización de comercialización

Eurocept International BV

Tragans 5

1244 RL Ankeveen

los Países Bajos

Fabricante

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
los Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ácido paraaminosalicílico, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos publicados disponibles (Parvez *et al.*) que incluyen un estudio que informa de que la formulación del ácido de calcio paraaminosalicílico redujo de manera significativa la exposición general a tenofovir, se considera que dicha información puede ser importante para los médicos prescriptores, ya que los datos parecen ser de calidad razonable con un diseño cruzado aceptable, y la magnitud del efecto es muy importante. Además, no existe ninguna razón evidente que indique que una forma de sal distinta a la aprobada modifique drásticamente el potencial de interacción. Por lo tanto, la conclusión es que la información de los productos que contienen ácido de calcio paraaminosalicílico (producto autorizado centralmente) debe modificarse según corresponda.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ácido paraaminosalicílico, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ácido paraaminosalicílico no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.