

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GRANUPAS 4 g gastroresistentsed graanulid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 4 g paraaminosalitsüülhapet.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentsed graanulid.

Väikesed valkjad/helepruuni värvusega, ligikaudu 1,5 mm diameetriga graanulid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

GRANUPAS on näidustatud osana multiresistentse tuberkuloosi sobivast kombineeritud raviskeemist täiskasvanutel ja lastel alates 28. elupäevast, kui resistentsuse või taluvuse tõttu ei ole võimalik kasutada mõnda teist efektiivset raviskeemi.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

4 g (üks kotike) kolm korda ööpäevas.

Soovitav raviskeem on 4 g iga 8 tunni järel. GRANUPAS tohib võtta koos toiduga.

Maksimaalne ööpäevane annus on 12 g. Tavaline ravi kestus on 24 kuud.

##### *Desensibilisatsioon*

Desensibilisatsiooni võib saavutada, alustades 10 mg paraaminosalitsüülhappega (PAS), mis manustatakse üksikannusena. Annust kahekordistatakse iga kahe ööpäeva järel, saavutades kokku 1 g annuse, misjärel see jagatakse regulaarse manustamisskeemi järgi. Kui tekib kerge kehatemperatuuri tõus või nahareaktsioon, langetatakse annust eelmisele tasemele või oodatakse annuse suurendamisega ühe tsükli võrra. 1,5 g kogumannuse järel esinevad reaktsioonid harva.

##### *Lapsed*

Optimaalne annustamine lastel ei ole veel kindlaks tehtud. Piiratud farmakokineetilised andmed viitavad oluliste erinevuste puudumisele täiskasvanute ja laste vahel.

Imikutel, lastel ja noorukitel kohandatakse annust vastavalt patsiendi kehakaalule 150 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks annuseks. Ravimiga on kaasas annustamisalusikas alla 4 g annuste mõõtmiseks väikelastele.

GRANUPAS ohutus ja efektiivsus vastsündinutel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Suukaudne kasutamine.

Kotikese sisu tuleb lisada klaasile apelsini- või tomatimahlale. Graanulid ei lahustu, kuid mahla segamine klaasis aitab graanuleid uuesti suspensiooniks muuta, kui need põhja vajuvad. Mahl tuleb kohe ära juua ja kontrollida, et klaasi ei jääks graanuleid. Klaasi põhja jäänud graanulitele tuleb lisada väike kogus vedelikku ja need kohe alla neelata. Laste väiksemad annused tuleb mõõta annustamislusikaga ja manustada need õunapüreele või jogurtile raputatuna.

Ravim tuleb alla neelata kohe pärast segamist apelsinimahla, tomatimahla, õunapüree või jogurtiga, kui graanulid on terved.

Graanuleid ei tohi purustada ega närida, sest see kahjustab nende happekindlat katet.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske neeruhaigus. Raske neerukahjustusega patsiendid ei tohi paraaminosalitsüülhapet kasutada. Raske neeruhaigusega patsientidel akumulereub paraaminosalitsüülhappe inaktiivne atsetüülmetaboliit.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus

Arvestades, et paraaminosalitsüülhappe metaboliidid erituvad peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel, tuleb kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele ravimi manustamisel olla ettevaatlik (vt ka lõik 4.3).

#### Maohaavand

Paraaminosalitsüülhapet tuleb peptilise haavandiga patsientidel kasutada ettevaatusega.

#### Maksakahjustus

Paraaminosalitsüülhapet tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega.

#### Maksatoksilisus

Paraaminosalitsüülhappe võib põhjustada hepatiiti. Esimesed sümptomid ilmnevad tavaliselt kolme kuu jooksul pärast ravi algust. Kõige sagedam kõrvaltoime on lööve, millele lisandub palavik ja palju harvem esinevad anoreksia seedetrakti häired, iiveldus või kõhulahtisus. Sellisel juhul tuleb ravi kohe katkestada.

#### Ülitundlikkus

Esimesel kolmel ravikuul tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ravi tuleb katkestada kohe pärast lööbe, palaviku või teiste hoiatavate talumatusnähtude ilmnemist.  
Vt lõik 4.2 annuse kohandamise kohta desensibiliseerimise korral.

#### Hüpotüreosis kaasuva HIV-infektsiooniga patsientidel

Paraaminosalitsüülhapet võib kaasuva HIV-infektsiooniga patsientide puhul seostada suurenenud hüpotüreosisi riskiga. Kaasuva HIV-infektsiooniga patsientidel tuleks kilpnäärme funktsiooni jälgida

enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, eriti paraaminosalitsüülhappe ja etioonamiidi/protionamiidi koosmanustamisel.

Patsientidele tuleb öelda, et väljaheites võib näha olla graanulite kesti.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kirjanduse andmed viitavad järgmistele asjaoludele.

##### B<sub>12</sub>-vitamiin

Paraaminosalitsüülhappe võib vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini imendumist ja pärast selle varude ammendumist võivad tekkida kliiniliselt olulised erütrotsüütide kõrvalekalded. Üle ühe kuu ravi saanud patsientidel tuleb kaaluda B<sub>12</sub>-vitamiini säilitusannuse kasutamist.

##### Digoksiin

Paraaminosalitsüülhappe võib vähendada digoksiini gastrointestinaalset imendumist, inhibeerides soolerakkude absorptsioonifunktsiooni. Kaasuvat ravi saavatel patsientidel tuleb jälgida seerumi digoksiinisisaldust.

##### Etioonamiid

Paraaminosalitsüülhappe ja etioonamiidi koosmanustamine võib tugevdada paraaminosalitsüülhappe kõrvaltoimeid, peamiselt gastrointestinaalseid toimeid, sealhulgas ikterust, hepatiiti, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu või anoreksiat. Kui need toimed on olulise raskusega, tuleb ravi etioonamiidiga lõpetada.

##### Difenüülhüdramiin

See ravim vähendab paraaminosalitsüülhappe imendumist seedetraktist ja neid ei tohi koos manustada.

##### Retroviirusvastased ravimid

Tervetel isikutel läbi viidud ravimitevahelise koostoime uuringus paraaminosalitsüülhappe-kaltsiumi (PAS-Ca) preparaadiga vähenes tenofoviiri ekspositsioon ligikaudu 3 korda, kui seda manustati koos mitme 4000 mg PAS-Ca annusega, võrreldes ainult tenofoviiri manustamisega. Selle koostoime mehhanism ei ole teada. Puuduvad andmed kliiniliste koostoimete kohta, et määrata kindlaks selle koostoime olulisus praegusele PAS-i preparaadile, kuid tähelepanu tuleb pöörata võimalikule riskile, et tenofoviiri efektiivsus väheneb, kui seda manustatakse koos paraaminosalitsüülhappega.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Paraaminosalitsüülhappe kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

GRANUPAS*t* ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Kirjanduse andmed paraaminosalitsüülhappe kasutamise kohta rasedatel teatavad alati teiste ravimite samaaegsest tarvitamisest. Kuna puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud paraaminosalitsüülhappe kohta inimestel, võib paraaminosalitsüülhappe anda rasedatele ainult juhul, kui see on selgelt vajalik.

## Imetamine

Paraaminosalitsüülhappe eritub rinnapiima, mistõttu ravi ajal ei tohi imetada. Andmed paraaminosalitsüülhappe toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud.

GRANUPAS*t* ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

## Fertiilsus

Paraaminosalitsüülhappe toime kohta fertiilsusele ei ole tõendeid.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Paraaminosalitsüülhappe mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Enamik sageli esinevatest kõrvaltoimetest olid seotud seedesüsteemiga. Samuti esinesid sageli naha ülitundlikkusreaktsioonid ning närvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed.

#### Tabel kõrvaltoimete loeteluga

Järgnevas tabelis on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Sagedus on määratletud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

| <b>Organsüsteemi klass</b>             | <b>Sagedus</b> | <b>Kõrvaltoime</b>  |
|--|----------------|---|
| <i>Vere- ja lümfisüsteemi häired</i>   | Väga harv      | Trombotsütopeenia, purpur, leukopeenia, aneemia, methemoglobineemia, agranulotsütoos  |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>  | Harv           | Hüpotüreoidism*   |
|  | Väga harv      | Hüpopglükeemia  |
| <i>Närvisüsteemi häired</i>            | Väga harv      | Kõõlusvalu, peavalu, nägemishäired, perifeerne neuropaatia, peeringlus  |
|  | Sage           | pööritus, vestibulaarne sündroom  |
| <i>Seedetrakti häired</i>              | Sage           | Kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhupuhitus, kõhulahtisus, pehme väljaheide  |
|  | Aeg-ajalt      | Anoreksia   |
|  | Harv           | Malabsorptsioonisündroom*, peptiline haavand, mao-seedetrakti verejooks, ikterus, metallimaitse                                     |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i>       | Teadmata       | Hepatiit  |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i> | Sage           | Naha ülitundlikkus, nahalööve   |
|  | Harv           | Urtikaaria  |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i>     | Väga harv      | Kristalluuria   |
| <i>Uuringud</i>                        | Väga harv      | Protrombiinisisalduse vähenemine, hepatotsütolüüs, aluselise fosfataasi ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu langus |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust allpool.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

## Hüpotüreoidism

Kaasuva HIV-infektsiooniga patsientidel on hüpotüreos väga levinud ja seda esineb  $\geq 1/10$  patsiendil, eriti para-aminosalitsüülhapet imanustamisel koos etioonamiidiga/protionamiidiga.

## Malabsorptsioonisündroom

Paraaminosalitsüülhapet saavatel patsientidel võib tekkida malabsorptsioonisündroom, kuid tavaliselt ei ole see täielik. Täielik sündroom sisaldab steatorröad, kõrvalekaldeid peensoole röntgenmustris, hattude atroofiat, kolesteroolisisalduse vähenemist, vähenenud D-ksüloosi ja raua imendumist. Triglüteriidide imendumine on alati normaalne.

## Lapsed

Kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste lastel on eeldatavasti samad mis täiskasvanutel.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise juhtudest täiskasvanutel või lastel ei ole teatatud. Üleannustamise korral on soovitatav, et patsienti jälgitakse kõrvaltoimete mistahes sümptomite suhtes ja vajadusel rakendatakse kohe asjakohast sümptomaatilist ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, tuberkuloosi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: J04AA01

### Toimemehhanism

Aminosalitsüülhape on *Mycobacterium tuberculosis*'e vastane bakteriostaatikum. See pärsib bakteriaalse resistentsuse teket streptomütsiini ja isoniaziidi vastu.

Paraaminosalitsüülhappe toimemehhanism sarnaneb sulfoonamiidide mehhanismiga, konkureerides paraaminobensoehappega (PABA) dihidropteroadi süntetaasi (DHP), folaatide sünteesi põhiensüümi inhibeerimises. Siiski tundub para-aminosalitsüülhappe olevat *in vitro* nõrk DHP inhibiitor, mis tõstatab võimaluse, et sellel võib olla erinev sihtmärk.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

GRANUPAS on gastroresistentne preparaat ja seetõttu kaitseb graanulite happeskindel kate neid lagunemise eest maos, vältides meta-aminofenooli (teadaolev hepatotoksiin) tekkimist. Graanulid on väikesed, et erinevalt suurtest osakestest läbida magu kiiremini. Peensoole neutraalsetes tingimustes või neutraalsetes toitudes lahustub happeskindel kate ühe minutiga.

Graanulite manustamisel tuleb hoolikalt kaitsta nende happeskindlat katet, hoides neid annuse manustamise ajal happelises toidus.

Kuna graanuleid kaitseb enterokate, ei alga imendumine enne nende maost lahkumist. Graanulite pehmed kestad jäävad alles ja neid võib olla näha väljaheites.

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel (n = 11) läbi viidud üksikannuse (4 grammi) farmakokineetika uuringus oli esialgne aeg kuni aminosaltsüülhappe 2 µg/ml sisalduse saavutamiseni seerumis 2 tundi (vahemik 45 minutit kuni 24 tundi); maksimaalse sisalduse saavutamise mediaan oli 6 tundi (vahemik 1,5 kuni 24 tundi); keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli 20 µg/ml (vahemik 9 kuni 35 µg/ml); sisaldus 2 µg/ml säilis keskmiselt 8 tundi (vahemik 5 kuni 9,5 tundi), sisaldus 1 µg/ml säilis keskmiselt 8,8 tundi (vahemik 6 kuni 11,5 tundi).

#### Jaotumine

Paraaminosalitsüülhape jaotub erinevates kudedes ja vedelikes, sealhulgas kopsudes, neerudes, maksas ja peritonealvedelikus. Pleura- või sünoviaalvedeliku kontsentratsioonid on ligikaudu võrdsed plasmakontsentratsiooniga. Ravim ei läbi patsiendi hematoentsefaalbarjääri, välja arvatud põletikulise ajukelme korral, mil paraaminosalitsüülhappe kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on ligikaudu 10...50% plasmakontsentratsioonist. Ei ole teada, kas ravim läbib platsentaarbarjääri. Väikesed ravimikogused jaotuvad piima ja sappi.

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 50...60%, kineetilise jaotumise poolväärtusaeg on 0,94 tundi ja jaotusruumala 1,001 l/kg.

#### Biotransformatsioon

Paraaminosalitsüülhape atsetüülitakse maksas ja konverteeritakse inaktiivseks metaboliidiks N-atsetüülparaaminosalitsüülhappeks, millel puudub bakteriostaatiline aktiivsus. Selle aine plasma poolväärtusaeg on ligikaudu üks tund ja maksafunktsiooni häire ei mõjuta kontsentratsiooni oluliselt. Metaboliidi kontsentratsioon võib suureneda neerupuudulikkuse korral.

Para-aminosalitsüülhappe peamised metaboliidid tekivad konjugeerimise teel: glütsiiniks paraaminosalitsüülkusiinhappes (PASU) kuni 25% ulatuses annusest ja N-atsetüül-N-atsetüülparaaminosalitsüülhappes (Ac-PAS) kuni 70% ulatuses annusest. Kokku moodustavad need üle 90% kõigist uriinis leiduvatest paraaminosalitsüülhappe metaboliitidest.

#### Eritumine

Üksikannuse uuringus oli paraaminosalitsüülhappena manustatud GRANUPAS plasma poolväärtusaeg 1,62 ± 0,85 tundi.

Paraaminosalitsüülhape ja selle metaboliidid erituvad glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Paraaminosalitsüülhappe kumulatiivne eritumine 24 tundi pärast 4 g suukaudset annust on 84%, 21% paraaminosalitsüülhappena ja 63% atsetüülitud vormina. Atsetüülimisprotsess ei ole geneetiliselt determineeritud nagu isoniasiidid puhul.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide embrüofetaalse arengu uuringust, milles loomadele manustati naatriumaminosalitsüülhappena (3,85 kuni 385 mg/kg), saadud andmed olid piiratud. Luudefekte täheldati ainult annuse 77 mg/kg korral ja loote suurenemine massi täheldati teiste annuste korral. Täheldati muid väärarendeid, kuid nende leidude täpne iseloom ei ole teada. Annuse-vastuse seose puudumine viitab sellele, et need leiud ei ole kliiniliselt olulised, kuid tuleb märkida, et need esinesid soovitatud kliinilistest annustest väiksemate korral. Küülikute embrüofetaalset arengut naatriumaminosalitsüülhappena ei mõjutanud, kuid hinnatud annused olid soovitatud kliinilistest annustest väiksemad.

Naatriumaminosalitsüülhape ei olnud Ames testi tüves TA 100 mutageenne. Inimese lümfotsüütide kultuurides ei täheldatud akromaatiliste, kromatiidsete, isokromaatiliste katkemiste või kromatiidide translokatsioonide in vitro klastogeenseid toimeid annustes 153 või 600 µg/ml, kuid annustes 1500 ja 3000 µg/ml esines annusega seotud kromatiidide aberratsioonide sagenemine. Paraaminosalitsüülhappega viidi läbi in vivo genotoksilisuse uuring (pistuma katse). Tulemused näitavad, et paraaminosalitsüülhape ei omanud mittetoksiliste annustasemetega ravitud hiirtel klastogeenset toimet (jälgiti 24 tundi peale 2 korda päevas 312,5 kuni 1250 mg/kg manustamist).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid  
Dibutüülsebakaat  
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeeri (1 : 1) 30% dispersioon  
Hüpromelloos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Kotikesi võib hoida temperatuuril alla 25 °C kuni 24 tundi pärast esmakordset avamist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kotikesed koosnevad paberist / väikese tihedusega polüetüleenist / alumiiniumfooliumist / aluskihist / väikese tihedusega polüetüleenist.

Pakendi suurus 30 kotikest. Kaasas on kalibreeritud mõõtelusikas.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kotikest ei tohi kasutada, kui see on paisunud või kui graanulid on kaotanud oma helepruuni värvuse ja muutunud tumepruuniks või lillaks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Madalmaad



## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/896/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. aprill 2014.

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. detsember 2018.

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. BHANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Madalmaad

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Puuduvad.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Puuduvad.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARTONGIST KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

GRANUPAS 4 g gastroresistentsed graanulid  
paraaminosalitsüülhape

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kotike sisaldab 4 g paraaminosalitsüülhapet.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentsed graanulid  
30 kotikest  
Kalibreeritud mõõtelusikas

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Ärge närige ega purustage.  
Hoiatus. Mitte kasutada, kui kotike on paisunud või kui graanulid on kaotanud oma helepruuni värvuse ja on tumepruunid või lillad.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Madalmaad

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/896/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

GRANUPAS 4 g

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**KOTIKE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

GRANUPAS 4 g gastroresistentsed graanulid  
paraaminosalitsüülhape  
Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Ärge närige ega purustage.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

4 g

**6. MUU**

Hoiatus. Mitte kasutada, kui kotike on paisunud või kui graanulid on kaotanud oma helepruuni värvuse ja on tumepruunid või lillad.



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **GRANUPAS 4 g gastroresistentsed graanulid** paraaminosalitsüülhape

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teistele kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on GRANUPAS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GRANUPASe võtmist
3. Kuidas GRANUPASst võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GRANUPASst säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on GRANUPAS ja milleks seda kasutatakse**

GRANUPAS sisaldab paraaminosalitsüülhapet, mida kasutatakse täiskasvanutel ning 28-päevastel ja vanematel lastel resistentse tuberkuloosi raviks kombinatsioonis teiste ravimitega, juhul kui muu ravi korral esineb resistentsust või talumatust.

#### **2. Mida on vaja teada enne GRANUPASe võtmist**

##### **Ärge võtke GRANUPASst**

- kui olete paraaminosalitsüülhappe või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske neeruhaigus.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne GRANUPASe võtmist nõu arsti või apteekriga.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne GRANUPASe võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on maksaprobleemid või kerge või mõõdukas neeruhaigus;
- kui teil on maohaavand;
- kui te olete HIV-nakatanu.

##### **Lapsed**

GRANUPAS kasutamine ei ole soovitatav vastsündinutel (alla 28-päevastel imikutel).

##### **Muud ravimid ja GRANUPAS**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on öelda oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimitest:

- tuberkuloosivastased ravimid või etioonamiid (muu tuberkuloosivastane ravi),
- B<sub>12</sub>-vitamiin,
- digoksiin (südamehaiguste ravim),
- difenüülhüdramiin (allergiliste reaktsioonide ravim),

- Tenofoviir (HIV/B-hepatiidi infektsioonide raviks).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

GRANUPAS ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui arst on seda soovitanud.

Ärge imetage last GRANUPAS võtmise ajal, sest selle ravimi väikesed kogused võivad erituda rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

GRANUPAS ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ega masinatega töötamise võimet.

Juhul kui mõjutab, teavitage sellest kohe oma arsti või apteekrit.

## **3. Kuidas GRANUPASSt võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Täiskasvanud

Tavaline soovitatav annus täiskasvanutele on üks kotike kolm korda ööpäevas ehk üks kotike iga 8 tunni järel. Võimalike kõrvaltoimete vältimiseks võib teie arst alustada ravi väiksema annusega.

Ärge võtke rohkem kui kolm kotikest ööpäevas. Ravi kestab tavaliselt kaks aastat (24 kuud).

- Lisage kotikese sisu klaasile tomati- või apelsinimahlale.
- Jooge see kohe ära.
- Kui mõned graanulid jäävad klaasi alles, lisage mahla ja jooge see kohe ära.

### Kasutamine imikutel, lastel ja noorukitel

Imikute, laste ja noorukite annuse arvutab teie arst lapse kehakaalu põhjal. Soovitatav ööpäevane koguanus on 150 mg ühe kilogrammi kehakaalu kohta. See ööpäevane kogus jagatakse kaheks annuseks ööpäevas.

- Kasutage annuse mõõtmiseks ravimiga kaasasolevat lusikat.
- Annuse mõõtmine:
  - lusikal olevad jooned näitavad kogust (paraaminosalitsüülhappe milligrammides). Võtke arsti määratud õige annus;
  - pange graanulid otse lusikasse;
  - koputage lusikat, et graanulite tase oleks horisontaalne, ja jätkake vajaduse korral lusika täitmist.
- Raputage graanulid õunapüreele või jogurtile.
- Laske see lapsel kohe ära süüa.

### **Ravimi võtmine**

- Ärge purustage ega närige graanuleid. Neelake graanulid tervelt alla. Oluline on, et te ei lahusta, purusta ega näri graanuleid, sest need ei pruugi õigesti lahustuda ja võivad põhjustada maovalu või maoverejooksu.
- Ärge kasutage, kui kotike on paisunud või kui graanulid on kaotanud oma helepruuni värvuse.
- Te võite märgata graanulite ilmumist väljaheitesse, see on normaalne.

### **Kui võtate GRANUPASSt rohkem kui ette nähtud**

Rääkige arsti või apteekriga.

## **Kui te unustate GRANUPAS*t* võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Oodake kuni järgmise annuse võtmise ajani ja võtke tavapärane annus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Esimese kolme ravikuu jooksul GRANUPASega peate olema tähelepanelik allergilise reaktsiooni (näiteks nahalööve, sügelevad punased täpid nahal, sügelus, lööve, vesised või sügelevad silmad või ninakinnisus) või hepatiidi (näiteks palavik, väsimus, tume uriin, hele väljaheide, kõhuvalu, naha ja silmade kollasus) nähtude tekkimise suhtes. Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, rääkige sellest kohe oma arstile.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 100st):

- pööritus,
- kõhuvalu,
- oksendamine,
- iiveldus,
- kõhupuhitus,
- kõhulahtisus,
- pehme väljaheide,
- nahapunetus või lööve,
- kõnnaku- ja tasakaaluhäired.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 1000st):

- söögiisu kaotus (anoreksia).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10 000st):

- kilpnäärmeprobleemid\*,
- vähenenud toidust toitainete omastamise võime,
- maoverejooks,
- naha või silmade kollasus (ikterus),
- metallimaitse,
- sügelev lööve.

(\*) HIV-nakkusega patsientidel on kilpnäärme probleemid, eriti kilpnäärme alatalitus või kilpnäärme hormoonide madal tase, väga sagedaseks kõrvalnähuks, mis võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10st. Kilpnäärme funktsiooni regulaarne jälgimine on näidustatud kõigi HIVga elavate inimeste puhul.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 10 000st):

- vereliistakute arvu vähenemine,
- punased laigud nahal,
- valgete vererakkude arvu vähenemine,
- punaste vererakkude arvu vähenemine,
- punaste vererakkude hapniku vabastamise võime vähenemine;
- madal veresuhkru sisaldus,
- kõõlusvalu, peavalu,
- nägemishäired,
- närvikahjustus kätes ja labajalgades,
- pearinglus,
- kristallid uriinis.

- veritsusaja pikenemine,
- maksarakkude hävimine,
- maksaensüümide aktiivsuse tõus,
- kehakaalu langus,

Teadmata sagedusel esinevad kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- hepatiit

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisa](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas GRANUPASSt säilitada**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Kotikesi võib hoida temperatuuril alla 25 °C kuni 24 tundi pärast avamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui kotike on paisunud või kui graanulid on tumepruunid või lillad.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida GRANUPAS sisaldab**

Toimeaine on paraaminosalitsüülhape.

Üks gastroresistentsete graanulite kotike sisaldab 4 g paraaminosalitsüülhapet.

Teised koostisosad on kolloidne hüdreeritud ränidioksiid, dibutüülsebakaat, metakrüülhappe-  
etüülakrülaadi kopolümeeri (1 : 1) 30% dispersioon, hüpromelloos, mikrokristalliline tselluloos, talk.

### **Kuidas GRANUPAS välja näeb ja pakendi sisu**

See ravim on helepruunide gastroresistentsete graanulitena kotikestes.

Üks karp sisaldab 30 kotikest. Kaasas on kalibreeritud mõõtelusikas.

### **Müügiloa hoidja**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Madalmaad

### **Tootja**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Madalmaad

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**България**

Lucane Pharma  
Тел.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Česká republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: +45 808 20 101  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Deutschland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Eesti**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Ελλάδα**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Lietuva**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Magyarország**

Lucane Pharma  
Tel.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Malta**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Nederland**

Eurocept International BV  
Tel: +31 35 528 39 57  
[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: +47 815 03 175  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Österreich**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**

Lucane Pharma  
Tel.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**

Overpharma  
Tel: +351 214 307 760  
[info@overpharma.pt](mailto:info@overpharma.pt)

**România**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 775 86 80 02  
E-mail: [info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Latvija**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Slovenija**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenská republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: +35 875 32 51 209  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**United Kingdom**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

**IV LISA**

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE  
MUUTMISE ALUSED**



## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet paraaminosalitsüülhappe perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Arvestades kirjanduses kättesaadavaid andmeid (Parvez et al.), sealhulgas uuringut, mille kohaselt para-aminosalitsüülhappe ja kaltsiumiga koostis vähendas märkimisväärselt süsteemset kokkupuudet tenofoviiriga, leitakse, et selline teave võib olla ravimi väljakirjutajatele oluline, kuna andmed on mõistliku kvaliteediga ja riskkatsete läbiviimiseks vastuvõetava ülesehitusega ning mõju on väga suur. Lisaks ei ole ilmset põhjust, miks mõni muu soola vorm kui see, mis on heaks kiidetud, muudaks oluliselt koostoimete võimalikkust. Seetõttu järeldatakse, et para-aminosalitsüülhapet (tsentraalse müügiloaga toode) sisaldavate toodete tooteteavet tuleks vastavalt muuta.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Paraaminosalitsüülhappe kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et paraaminosalitsüülhappe sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.