

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GRANUPAS 4 g enterorakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pussi sisältää 4 g para-aminosalisyylihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterorakeet

Pieniä luonnonvalkoisia tai vaaleanruskeita rakeita, joiden halkaisija on noin 1,5 millimetriä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

GRANUPAS on tarkoitettu käytettäväksi osana aikuisten ja vähintään 28 päivän ikäisten lasten monilääkeresistentin tuberkuloosin asianmukaista yhdistelmähoitoa, kun tehokas hoito-ohjelma ei ole muuten mahdollinen resistenssin tai sietokyvyn vuoksi.

Viralliset ohjeet antibakteeristen aineiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

4 g (yksi pussi) kolmesti päivässä.

Suosittelava annostusaikataulu on 4 grammaa 8 tunnin välein. GRANUPAS voidaan ottaa aterian yhteydessä.

Suurin vuorokausiannos on 12 g. Hoidon kesto on yleensä 24 kuukautta.

Siedätys

Siedätys toteutetaan antamalla aluksi 10 mg para-aminosalisyylihappoa (PAS) kerta-annoksena. Annos kaksinkertaistetaan joka toinen päivä, kunnes annos on yhteensä 1 gramma. Sen jälkeen annokset jaetaan tavallisen annosteluaikataulun mukaisesti. Jos lievää lämmönnousua tai ihoreaktioita ilmenee, annosta pienennetään edelliselle tasolle tai annos pidetään samana yhden jakson ajan. Reaktiot ovat harvinaisia, kun kokonaisannos on 1,5 grammaa.

Pediatriset potilaat

Optimaalinen annostus lapsilla on epävarmaa. Rajalliset farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, ettei aikuisten ja lasten välillä ole merkittävää eroa. Imeväisten, lasten ja nuorten annostus mukautetaan potilaan painon mukaan siten, että päiväannos on 150 mg/kg kahteen annokseen jaettuna. Pakkauksessa on annostelulusikka pienten lasten pienten annosten (alle 4 g) mittaamista varten.

GRANUPAS turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu lapsilla. Tutkimustietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Pussin sisältö lisätään lasilliseen appelsiini- tai tomaattimehua. Rakeet eivät liukene, mutta mehulasia voi pyörittää, jotta pohjalle uponneet rakeet nousevat ylös. Juoma on juotava heti ja on varmistettava, että rakeita ei jää lasiin. Jos lasin pohjalle jää rakeita, lasiin lisätään pieni määrä nestettä ja rakeet nielaistaan heti. Lasten pienet annokset mitataan annostelulusikalla, ja rakeet ripotellaan omenasoseen tai jogurtin päälle.

Lääkevalmiste on nielaistava heti appelsiinimehuun, tomaattimehuun, omenasoseeseen tai jogurttiin sekoittamisen jälkeen, kun rakeet ovat ehjiä.

Rakeita ei saa murskata tai pureskella, jotta niiden mahahappoja kestävä päällyste ei vahingoittuisi..

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea munuaissairaus. Para-aminosalisyylihappoa ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on vaikea munuaissairaus, para-aminosalisyylihapon epäaktiivinen asetyylimetaboliitti kertyy elimistöön.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lievä ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta

Koska para-aminosalisyylihapon metaboliitit erittyvät pääosin glomerulussuodatuksen kautta, on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3.).

Mahahaava

Para-aminosalisyylihapon käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on peptinen haava.

Maksan vajaatoiminta

Para-aminosalisyylihapon käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Maksatoksisuus

Para-aminosalisyylihappo voi aiheuttaa hepatiittia. Ensimmäiset oireet ilmenevät yleensä kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Yleisin häiritsevä vaikutus on ihottuma ja sen jälkeen kuume. Näitä paljon harvinaisempia ovat maha-suolikanavan häiriöt: ruokahaluttomuus, pahoinvointi ja ripuli. Hoito on lopettava heti, jos näitä oireita ilmenee.

Yliherkkyys

Potilasta on seurattava huolellisesti kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana, ja hoito on lopetettava heti, jos potilaalla on merkkejä ihottumasta tai kuumeesta tai muita intoleranssin ennakkooireita.

Ohjeet annoksen mukauttamisesta siedätystä varten ovat kohdassa 4.2.

Kilpirauhasen vajaatoiminta HIV-infektiota sairastavilla potilailla

Para-aminosalisyylihapon käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt riski kilpirauhasen vajaatoiminnan kehittymiselle HIV-infektiota sairastavilla potilailla. HIV-infektiota sairastavien potilaiden kilpirauhasen toimintaa tulisi seurata ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana ja erityisesti silloin, kun para-aminosalisyylihappoa käytetään samanaikaisesti etionamidin/protionamidin kanssa.

Potilaille on kerrottava, että rakeiden jäänteitä voi näkyä ulosteessa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kirjallisuudesta saadut tiedot viittaavat seuraavaan:

B12-vitamiini

Para-aminosalisyylihappo voi vähentää B12-vitamiinin imeytymistä, ja puutoksesta voi seurata kliinisesti merkittävää punasolujen poikkeavuutta. Jos hoito kestää yli kuukauden, on harkittava B12-vitamiinipitoisuuden ylläpitoa.

Digoksiini

Para-aminosalisyylihappo voi vähentää digoksiinin imeytymistä maha-suolikanavasta estämällä suolen solujen imeytymistoimintaa. Digoksiinin pitoisuutta seerumissa on seurattava, jos potilas saa samanaikaista hoitoa.

Etionamidi

Para-aminosalisyylihapon ja etionamidin samanaikainen käyttö voi pahentaa para-aminosalisyylihapon haittavaikutuksia ja etenkin maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten keltatautia, hepatiittia, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta. Etionamidin käyttö on lopetettava, jos haittavaikutukset ovat merkittäviä.

Difenyylihydramiini

Tämä lääkevalmiste vähentää para-aminosalisyylihapon imeytymistä maha-suolikanavasta, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti.

Antiretroviraaliset lääkkeet

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty HIV-potilailla, jotka käyttävät antiretroviraalisia lääkkeitä ja para-aminosalisyylihappoa. Merkittävää yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa para-aminosalisyylihappon aineenvaihduntareitin vuoksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja para-aminosalisyylihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

GRANUPASin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Kirjallisuusraporteissa, jotka koskevat para-aminosalisyylihapon käyttöä raskauden aikana, raportoidaan aina muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä. Koska riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia para-aminosalisyylihapon käytöstä ihmisillä ei ole, para-aminosalisyylihappoa saa antaa raskaana oleville vain, jos se on selkeästi tarpeellista.

Imetys

GRANUPAS erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja para-aminosalisyylihapon vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen.

GRANUPAS ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Näyttöä para-aminosalisyylihapon vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Para-aminosalisyylihapolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuivat ruoansulatusjärjestelmään. Myös ihon yliherkkyysreaktiot ja keskushermostoon liittyvät haittavaikutukset olivat yleisiä.

Taulukko haittavaikutuksista

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin harvinainen	Trombosytopenia, purppura, leukopenia, anemia, methemoglobinemia, agranulosytoosi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Harvinainen	Kilpirauhasen vajaatoiminta*
	Hyvin harvinainen	Hypoglykemia
<i>Hermosto</i>	Hyvin harvinainen	Jännekipu, päänsärky, näön poikkeavuus, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus
	Yleinen	Pyörrytys, tasapainohäiriö
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen	Vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, turvotus, ripuli, pehmeä uloste
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus
	Harvinainen	Imeytymishäiriö*, peptinen haava, maha-suolikanavan verenvuoto, keltatauti, metallin maku suussa
<i>Maksa ja sappi</i>	Tuntematon	Maksatulehdus
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleinen	Ihon yliherkkyys, ihottuma
	Harvinainen	Nokkosihottuma
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen	Kidevirtsaus
<i>Tutkimukset</i>	Hyvin harvinainen	Protrombiinipitoisuuden lasku, maksan sytolyysi, veren alkalisen fosfataasin arvon nousu, transaminaasit, painonlasku

*katso kohta “Valittujen haittavaikutusten kuvaus” jäljestä

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoiminta on hyvin yleistä HIV-potilaille, ja sitä ilmenee $\geq 1/10$ potilaista erityisesti silloin, kun para-aminosalisyylihappoannostellaan etionamidin/protionamidin kanssa.

Imeytymishäiriö

Para-aminosalisyylihappoa saaville potilaille voi kehittyä imeytymishäiriö, mutta se ei yleensä ole täydellinen. Täydellisen imeytymishäiriön oireita ovat rasvaripuli, epänormaali ohutsuoli röntgenkuvassa, suolinukan atrofia, alentunut kolesteroli sekä D-ksyloosin ja raudan imeytymisen väheneminen. Triglyseridien imeytyminen on aina normaalia.

Pediatriset potilaat

Lasten haittavaikutusten yleisyyden, tyypin ja vakavuusasteen oletetaan vastaavan aikuisilla havaittuja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) ilmoitetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemusta yliannostuksesta ihmisillä ei ole. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa tarkkailla potilasta mahdollisten haittavaikutuksiin viittaavien löydösten ja oireiden varalta ja aloittaa oireenmukainen hoito heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mykobakteerilääkkeet, tuberkuloosilääkkeet ATC-koodi: J04AA01

Vaikutusmekanismi

Aminosalisyylihapolla on *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerien kasvua ja lisääntymistä estävä vaikutus. Se estää bakteeriresistenssin muodostumista streptomysiiniä ja isoniatsidia vastaan.

Para-aminosalisyylihapon vaikutusmekanismi muistuttaa sulfonamidien vaikutusmekanismia. Se kilpailee para-aminobentsoehapon (PABA) kanssa dihydropteroaattisyntetaasista (DHP), joka on tärkeä entsyymi folaattien biosynteesissä. Para-aminosalisyylihappo vaikuttaa kuitenkin heikolta DHP:n estäjältä *in vitro*, joten on mahdollista, että sillä on eri kohde.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

GRANUPAS on enterovalmiste, ja rakeiden mahahappoja kestävä päällyste suojaa niitä hajoamiselta mahassa, jolloin ei muodostu meta-aminofenolia (tunnettu maksamyrkky). Koska rakeet ovat pieniä,

ne pääsevät kulkemaan pois mahasta toisin kuin suuret hiukkaset. Mahahappoja kestävä päällyste liukenee yhdessä minuutissa neutraaleissa olosuhteissa, jotka vallitsevat ohutsuolessa tai neutraaleissa ruoka-aineissa.

Rakeiden annossa on noudatettava varovaisuutta, jotta mahahappoja kestävä päällyste säilyy. Siksi rakeet annostellaan happamien ruoka-aineiden mukana.

Koska rakeissa on enteropäällyste, niiden imeytyminen käynnistyy vasta, kun ne siirtyvät pois mahasta. Rakeiden pehmeät tukirakenteet säilyvät, ja niitä voi esiintyä ulosteessa.

Farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa (4 grammaa), johon osallistui terveitä aikuisia vapaaehtoisia ($n = 11$), aminosalisyylihapon pitoisuuden 2 µg/ml saavuttaminen seerumissa vei 2 tuntia, ja vaihteluväli oli 45 minuutista 24 tuntiin. Keskimääräinen aika huippupitoisuuteen oli 6 tuntia, ja vaihteluväli oli 1,5–24 tuntia. Keskimääräinen huippupitoisuus oli 20 µg/ml, ja vaihteluväli oli 9–35 µg/ml: pitoisuus 2 µg/ml pysyi yllä keskimäärin 8 tuntia (vaihteluväli 5–9,5 tuntia) ja pitoisuus 1 µg/ml keskimäärin 8,8 tuntia (vaihteluväli 6–11,5 tuntia).

Jakautuminen

Para-aminosalisyylihappo jakautuu eri kudoksiin ja nesteisiin, kuten keuhkoihin, munuaisiin, maksaan ja vatsakalvonesteeseen. Pitoisuus pleuranesteessä ja nivelnesteessä vastaa suurin piirtein pitoisuutta plasmassa. Lääke ei läpäise veri-aivo-estettä, elleivät potilaan aivokalvot ole tulehtuneet, kun para-aminosalisyylihapon pitoisuus selkäydinnesteessä on noin 10–50 prosenttia pitoisuudesta plasmassa. Ei tiedetä, läpäisekö lääke veri-istukkaesteen. Pieniä määriä aineesta jakautuu maitoon ja sappinesteeseen.

Lääke sitoutuu plasman proteiineihin 50–60-prosenttisesti, kineettisen jakautumisen puoliintumisaika on 0,94 tuntia ja jakautumistilavuus on 1,001 l/kg.

Biotransformaatio

Para-aminosalisyylihappo asetyloituu maksassa ja muuntuu epäaktiiviseksi metaboliitiksi N-asetyyli-para-aminosalisyylihapoksi, joka ei estä bakteerien kasvua ja lisääntymistä. Tämän aineen puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti. Pitoisuus ei muutu merkittävästi, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö. Aineenvaihduntatuotteen pitoisuus saattaa nousta, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Para-aminosalisyylihapon (PAS) pääasialliset aineenvaihduntatuotteet syntyvät konjugaation avulla: enintään 25 prosenttia annoksesta konjugoituu glysiiniin para-aminosalisyylivirtsahapoksi (PASU) ja enintään 70 prosenttia annoksesta N-asetyyliin N-asetyyli-para-aminosalisyylihapoksi (Ac-PAS). Nämä muodostavat yhdessä yli 90 prosenttia kaikista PAS:n virtsassa esiintyvistä aineenvaihduntatuotteista.

Eliminaatio

Kerta-annostutkimuksessa GRANUPASn para-aminosalisyylihapon puoliintumisaika plasmassa oli $1,62 \pm 0,85$ h.

Para-aminosalisyylihappo ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät glomerulussuodatuksen ja tubulaarisen erityksen kautta. Para-aminosalisyylin kumulatiivinen erityys 24 tunnin jälkeen on 84 prosenttia suun kautta annetusta 4 gramman annoksesta, josta 21 prosenttia para-aminosalisyylihappona ja 63 prosenttia asetyloituneessa muodossa. Asetylaatioprosessia ei määritetä geneettisesti, kuten isoniatsidin tapauksessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksesta, jossa eläimille annettiin natriumaminosalisyylaattia (3,85–385 mg/kg), on saatavilla rajallisesti tietoa. Luupuutosta havaittiin ainoastaan, kun annos oli 77 mg/kg, ja sikiön painonnousua havaittiin muiden annosten yhteydessä. Muitakin epämuodostumia havaittiin, mutta näiden löydösten täsmällinen luonne ei ole tiedossa. Annos-vastesuhteen puute viittaa siihen, että nämä löydökset eivät ole kliinisesti merkittäviä, mutta on kuitenkin huomionarvoista, että nämä löydökset havaittiin, kun annokset olivat pienempiä kuin kliiniseen käyttöön ehdotetut annokset. Kaneilla natriumaminosalisyylaatti ei vaikuttanut sikiön ja alkion kehitykseen, mutta arvioidut annokset olivat pienempiä kuin kliiniseen käyttöön ehdotetut annokset.

Natriumaminosalisyylihappo ei ollut mutageeninen Ames-testikannassa TA 100. Ihmisen lymfosyyttiviljelmissä ei havaittu *in vitro* klastogeenisiä vaikutuksia akromaattisia, isokromaattisia tai kromatidin katkoksia tai kromatidin siirtymiä, kun annos oli 153 tai 600 µg/ml, mutta kun annos oli 1 500 ja 3 000 µg/ml, ilmeni annossidonnaista väripoikkeamien lisääntymistä. Para-aminosalisyylihapolla on suoritettu *in vivo*-genotoksisuustutkimus (micronukleuskoe). Tulokset viittaavat siihen, ettei para-aminosalisyylihappo synnyttänyt klastogeenisiä vaikutuksia hiirillä annostason oltua alle toksisuustason (24 tunnin tarkkailujakso kahden päivittäisen annostuksen, 312.5-1250 mg/kg jälkeen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu
Dibutyylisebasaatti
Metakryylihapo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30-prosenttinen dispersio
Hypromelloosi
Selluloosa, mikrokiteinen
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Pusseja voidaan säilyttää alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 24 tuntia ensimmäisen avaamiskerran jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pussit sisältävät paperia/pienitiheyspolyeteeniä/alumiinifoliota/primeeria/pienitiheyspolyeteeniä.

Pakkauskoko: 30 pussia. Pakkaus sisältää mittaviivallisen mittalusikan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rakeita ei saa murskata tai pureskella.

Pussia ei pidä käyttää, jos se on turvonnut tai jos rakeet eivät ole enää vaaleanruskeita, vaan ovat muuttumassa tummanruskeiksi tai violeteiksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/896/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07. huhtikuuta 2014.
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. joulukuu 2018.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lucane Pharma,
172 rue de Charonne
75011 Paris
Ranska

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ei ole.

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Ei ole.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GRANUPAS 4 g enterorakeet
para-aminosalisylihapo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pussi sisältää 4 g para-aminosalisylihapo

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Enterorakeet

30 pussia

Mittaviivallinen mittalusikka

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Ei saa pureskella tai murskata.

Varoitus> Älä käytä, jos pussi on turvonnut tai jos rakeet eivät ole enää vaaleanruskeita, vaan tummanruskeita tai violetteja.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/896/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

GRANUPAS 4 g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GRANUPAS 4 g enterorakeet
para-aminosalisylihapo
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Ei saa pureskella tai murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 g

6. MUUTA

Varoitus: Älä käytä, jos pussi on turvonnut tai jos rakeet eivät ole enää vaaleanruskeita, vaan tummanruskeita tai violetteja.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

GRANUPAS 4 g enterorakeet para-aminosalisylihappona

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GRANUPAS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GRANUPASa
3. Miten GRANUPASa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GRANUPASn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä GRANUPAS on ja mihin sitä käytetään

GRANUPAS sisältää para-aminosalisylihappona, jota käytetään aikuisten ja vähintään 28 päivän ikäisten lasten resistentin tuberkuloosin hoitoon yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, kun muut hoidot eivät sovellu resistenssin tai intoleranssin vuoksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GRANUPASa

Älä ota GRANUPASa

- jos olet allerginen para-aminosalisylihappona tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen GRANUPASn ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat GRANUPASa

- jos sinulla on maksaongelmia tai lievä tai keskivaikea munuaissairaus
- jos sinulla on mahahaava
- mikäli sairastat HIV-infektiota.

Lapset

GRANUPASn käyttöä ei suositella vastasyntyneille (alle 28 päivän ikäisille).

Muut lääkevalmisteet ja GRANUPAS

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- tuberkuloosilääkkeet tai etionamidi (muita tuberkuloosihoitoja)
- B12-vitamiini
- digoksiini (sydänsairauteen)
- difenyylihydramiini (allergisiin reaktioihin).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

GRANUPASin käyttö raskauden aikana ei ole suositeltavaa. Sitä saa käyttää vain, jos lääkäri niin määrää.

Älä imetä GRANUPASn käytön aikana. Pieniä määriä lääkettä voi siirtyä äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

GRANUPAS ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa mitään välinettä/ajoneuvoa aika koneiden käyttökykyyn.

Jos huomaat sen vaikuttavan, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

3. Miten GRANUPASa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuiset

Suositteltu annos aikuisille on yksi pussi kolmesti päivässä siten, että yksi pussi otetaan 8 tunnin välein. Lääkäri saattaa määrätä pienemmän aloitusannoksen, jotta mahdolliset sivuvaikutukset voidaan estää.

Älä ota yli kolmea pussia päivässä. Hoito kestää yleensä kaksi vuotta (24 kuukautta).

- Lisää pussin sisältö lasilliseen tomaatti- tai appelsiinimehua.
- Juo heti.
- Jos lasin pohjalle jää rakeita, lisää vähän mehua ja juo seos heti.

Käyttö lapsille ja nuorille_Lääkäri laskee imeväisten, lasten ja nuorten annoksen potilaan painon perusteella. Suositeltava kokonaisannos päivässä on 150 mg painokiloa kohden. Päiväannos jaetaan kahteen annokseen, jotka otetaan tasaisesti päivän mittaan.

- Käytä lääkkeen mukana toimitettua lusikkaa annoksen mittaamiseen.
- Mittaa annos seuraavasti:
 - Lusikan mittaviivat osoittavat annoksen (milligrammoina para-aminosalisylihappoa). Ota lääkärin määräämä annos.
 - Pane rakeet suoraan lusikkaan.
 - Napauta lusikkaa kerran pöytää vasten, jotta rakeiden pinta tasoittuu, ja lisää rakeita tarvittaessa.
- Ripottele rakeet omenasoseeseen tai jogurttiin.
- Lapsen on syötävä seos heti.

Lääkkeen ottaminen

- Älä murskaa tai pureskele rakeita. Niele rakeet kokonaisina. On tärkeää, ettet liuota, murskaa tai pureskele rakeita, koska tällöin ne eivät välttämättä imeydy elimistöön kunnolla ja saattavat aiheuttaa vatsakipua tai verenvuotoa.
- Älä käytä pussia, jos se on turvonnut tai jos rakeet eivät ole vaaleanruskeita.
- Rakeita voi näkyä ulosteessa. Se on täysin normaalia.

Jos otat enemmän GRANUPASa kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa annoksen GRANUPASa

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Odota, kunnes on aika ottaa seuraava annos, ja ota normaali annos.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

GRANUPASin kolmen ensimmäisen käyttökuukauden aikana on tarkkailtava mahdollisia allergisen reaktion (esimerkiksi iho-oireiden puhkeaminen, kutisevat punaiset täplät ihossa, ihottuma, vetistävät tai kutisevat silmät tai tukkoinen nenä) tai hepatiitin oireita (esimerkiksi kuume, uupumus, tumma virtsa, vaaleat ulosteet, vatsakipu, keltainen iho ja silmät). Jos havaitset näitä oireita, kerro niistä heti lääkärille.

Yleiset sivuvaikutukset (useammalla kuin yhdellä sadasta):

- pyörrytys,
- vatsakipu,
- oksentelu,
- pahoinvointi,
- turvotus,
- ripuli,
- pehmeä uloste,
- ihon punoitus tai ihottuma,
- kävely- tai tasapainohäiriö.

Melko harvinaiset sivuvaikutukset (useammalla kuin yhdellä tuhannesta):

- ruokahaluttomuus (anoreksia)

Harvinaiset sivuvaikutukset (useammalla kuin yhdellä kymmenestä tuhannesta):

- kilpirauhasongelmat*,
- ravintoaineiden heikentynyt imeytyminen ruoasta,
- haava, suoliverenvuoto,
- ihon tai silmien keltaisuus (keltatauti),
- metallin maku suussa,
- kutiseva ihottuma.

(*):koehenkilöillä joilla myös HIV-tartunta, ovat kilpirauhasen ongelmat ja erityisesti sen vajaatoiminta tai kilpirauhashormonin vähyys erittäin yleinen haittavaikutus. Tätä saattaa esiintyä useammalla kuin joka kymmenellä ihmisellä. Kaikilla HIV-infektiota sairastavilla potilailla kilpirauhasen toimintaa on tarkkailtava säännöllisesti.

Hyvin harvinaiset sivuvaikutukset (harvemmallalla kuin yhdellä kymmenestä tuhannesta):

- verihitaleiden väheneminen,
- punaiset pisteet ihossa,
- valkosolujen määrän väheneminen
- punasolujen määrän väheneminen
- punasolujen hapen vapauttamiskyvyn väheneminen

- alhainen verensokeri,
- jännekipu,
- päänsärky,
- näön poikkeavuus,
- käsien ja jalkojen hermovauriot,
- heitehuimaus,
- kidevirtsaus.
- verenvuodon pitkittyminen,
- maksasolujen tuhoutuminen
- maksaentsyymien nousu,
- painonlasku,

Tuntematon sivuvaikutukset (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- maksatulehdus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GRANUPASn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Pusseja voidaan säilyttää alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 24 tuntia avaamisen jälkeen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pussit ovat turvonneet tai rakeet ovat tummanruskeita tai violetteja.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GRANUPAS sisältää

Vaikuttava aine on para-aminosalisylihappo.

Yksi enteroraepussi sisältää 4 g para-aminosalisylihappoa.

Muut aineet ovat piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu, dibutyylisebasaatti, metakryylihappo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30-prosenttinen dispersio, hypromelloosi, selluloosa, mikrokiteinen ja talkki.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tätä lääkettä on saatavana pusseihin pakattuina vaaleanruskeina enterorakeina.

Yhdessä kotelossa on 30 pussia. Pakkaus sisältää mittaviivallisen mittalusikan.

Myyntiluvan haltija

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

Valmistaja

Lucane Pharma,
172 rue de Charonne
75011 Paris
Ranska

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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@eurocept.nl

Norge

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

Österreich

Lucane Pharma
Tel: + 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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.