

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GRANUPAS 4 g enterorakeet

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pussi sisältää 4 g para-aminosalisylihappoa.

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-aminosalisylihappoa (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 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 jugurtin päälle.

Lääkevalmiste on nielaistava heti appelsiinimehuun, tomaattimehuun, omenasoseeseen tai jugurttiin 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 haittavaikutus 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

Kahden lääkeaineen yhteisvaikutuksesta tehdyssä tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin para-aminosalisyylihappokalsiumia (PAS-Ca), tenofoviirille altistuminen väheni noin kolminkertaisesti, kun sitä annettiin samanaikaisesti usean 4000 mg:n PAS-Ca-annoksen kanssa verrattuna pelkän tenofoviirin anttoon. Yhteisvaikutuksen toimintamekanismia ei tunneta. Yhteisvaikutuksesta ei ole saatavilla kliinistä tietoa, jonka perusteella voitaisiin arvioida yhteisvaikutuksen merkitystä nykyiselle PAS-valmisteelle, mutta on syytä kiinnittää huomiota siihen, että samanaikaisesti tenofoviirin kanssa otettuna para-aminosalisyylihappo voi mahdollisesti heikentää tenofoviirin vaikutusta.

#### **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 yliherkkyysoireet 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.

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<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	Pyöräytys, 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 alkalisin fosfataasin arvon nousu, transaminaasit, painonlasku
--------------------	-------------------	---

\*katso kohta "Valittujen haittavaikutusten kuvaus" jäljestä

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoiminta on hyvin yleistä HIV-potilailla, 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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  $2 \mu\text{g/ml}$  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  $20 \mu\text{g/ml}$ , ja vaihteluväli oli 9–35  $\mu\text{g/ml}$ : pitoisuus  $2 \mu\text{g/ml}$  pysyi yllä keskimäärin 8 tuntia (vaihteluväli 5–9,5 tuntia) ja pitoisuus  $1 \mu\text{g/ml}$  keskimäärin 8,8 tuntia (vaihteluväli 6–11,5 tuntia).

### Jakautuminen

Para-aminosalisyyliliippo 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-aminosalisyyliliippon 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-aminosalisyyliliippo asetyloituu maksassa ja muuntuu epäaktiiviseksi metaboliitiksi N-asetyyli-para-aminosalisyyliliipoksi, 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-aminosalisyyliliippon (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-aminosalisyyliliipoksi (Ac-PAS). Nämä muodostavat yhdessä yli 90 prosenttia kaikista PAS:n virtsassa esiintyvistä aineenvaihduntatuotteista.

### Eliminaatio

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

Para-aminosalisyyliliippo 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-aminosalisyyliliippona 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 natriumaminosalisyliä (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 natriumaminosalisyliä ei vaikuttanut sikiön ja alkion kehitykseen, mutta arvioidut annokset olivat pienempiä kuin kliiniseen käyttöön ehdotetut annokset.

Natriumaminosalisyliä ei ollut mutageeninen Ames-testikannassa TA 100. Ihmisen lymfosyyttiviljelmässä 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 annosidonnaista värähtelyjen lisääntymistä.

Para-aminosalisyliä on suoritettu *in vivo*-genotoksisuustutkimus (micronukleuskoe). Tulokset viittaavat siihen, ettei para-aminosalisyliä 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  
Dibutyyliisebasaatti  
Metakryylihapo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30-prosenttinen dispersio  
Hypromelloosi  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

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/pieniheypolyeteeniä/alumiinifoliota/primeeria/pieniheypolyeteeniä.

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

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 lääkevalmisteiden 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.

Myyntiluvan haltijan 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 määräaikaisen turvallisuuskatsauksen 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-aminosalisyylihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pussi sisältää 4 g para-aminosalisyylihappoa

**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)  
Traggans 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-aminosalisylihappo  
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-aminosalisyylihappo

**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-aminosalisyylihappoa, 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-aminosalisyylihapolle 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 tuberkuloosihaitoja)

- B12-vitamiini
- digoksiini (sydänsairauteen)
- difenyylihydramiini (allergisiin reaktioihin)
- tenofoviiri (HIV:n/hepatiitti B:n hoitoon).

### **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 eika 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

Suosittelu 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 unohtat 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 (harvemmalla kuin yhdellä kymmenestä tuhannesta):

- verihiutaleiden väheneminen,
- punaiset pisteet ihossa,
- valkosolujen määrän väheneminen
- punasolujen määrän väheneminen
- punasolujen hapenvapauttamiskyvyn 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-aminosalisyylihappo.

Yksi enteroraepussi sisältää 4 g para-aminosalisyylihappoa.

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

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](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**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Lietuva**

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

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

Lucane Pharma  
Tel: + 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)

**Ireland**

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

**Ísland**

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

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

**România**

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

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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