

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

GRANUPAS 4 g želučanootporne granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 4 g paraaminosalicilatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporne granule

Granule su male prljavo bijele / svjetlo smeđe boje promjera otprilike 1,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

GRANUPAS je indiciran za liječenje multirezistentne tuberkuloze kao dio odgovarajuće kombinirane terapijske sheme u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana i starijih kada se zbog rezistencije ili nepodnošljivosti lijeka ne mogu koristiti uobičajene kombinacije lijekova.

U obzir se trebaju uzeti i službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

4 g (jedna vrećica) tri puta dnevno.

Preporučena doza je 4 g svakih 8 sati. GRANUPAS se može uzimati s hranom.

Maksimalna dnevna doza iznosi 12 g. Uobičajeno trajanje liječenja iznosi 24 mjeseca.

Desenzibilizacija

Desenzibilizacija se postiže tako da se liječenje započne s 10 mg paraaminosalicilatne kiseline (PAS) primijenjene u jednoj dozi. Doza se zatim udvostručuje svaka 2 dana sve dok se ne postigne ukupna doza od 1 grama, nakon čega se doza treba podijeliti kako bi se pratio redoviti raspored primjene. Ukoliko nastupi blagi porast temperature ili se razvije kožna reakcija, postupno povećanje se mora smanjiti korak unazad za jednu razinu ili se progresija mora obustaviti za jedan ciklus povećanja. Reakcije su rijetke nakon ukupne doze od 1,5 g.

Pedijatrijska populacija

Optimalni dozni režim u djece je promjenljiv. Ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju da nema značajne razlike između odraslih osoba i djece.

Za dojenčad, djecu i adolescente, doza se treba prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, i to 150 mg/kg na dan, podijeljeno u dvije dnevne doze. S lijekom se isporučuje i žlica za doziranje kako bi se omogućilo mjerenje doza manjih od 4g za mlađu djecu.

Sigurnost i djelotvornost paraaminosalicilatne kiseline u novorođenčadi nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Sadržaj vrećice treba dodati u čašu soka od naranče ili soka od rajčice. Granule se neće otopiti, no miješanjem soka u čaši, granule će se ponovno podići s dna čaše, ukoliko potonu. Sadržaj čaše treba popiti odjednom pazeći da granule nisu ostale u čaši. Ako granule ostanu na dnu čaše, trebaju se odmah progutati s malom količinom tekućine. Manje doze u djece trebaju se izmjeriti žlicom za doziranje i dati posipane na kašicu od jabuke ili jogurt.

Lijek se treba progutati odmah nakon miješanja sa sokom od naranče, sokom od rajčice, kašicom od jabuke ili jogurtom dok su granule još uvijek cijele.

Granule se ne smiju zdrobiti ni žvakati jer to oštećuje želučanootporni film.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška bolest bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smiju primati paraaminosalicilatnu kiselinu. Bolesnici s teškom bolesti bubrega akumuliraju neaktivan acetil metabolit paraaminosalicilatne kiseline.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega

Budući da se metaboliti paraaminosalicilatne kiseline uvelike izlučuju putem glomerularne filtracije, lijek se treba primjenjivati oprezno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti također dio 4.3).

Ulkus želuca

Paraaminosalicilatnu kiselinu je potrebno oprezno koristiti u bolesnika s peptičkim ulkusom.

Oštećenje funkcije jetre

Paraaminosalicilatnu kiselinu je potrebno oprezno koristiti u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Hepatotoksičnost

Paraaminosalicilatna kiselina može uzrokovati hepatitis. Prvi se simptomi najčešće pojavljuju unutar tri mjeseca od početka terapije, i to kao osip koji je najčešća nuspojava zatim vrućica i mnogo rjeđe gastrointestinalni poremećaji anoreksija, mučnina ili proljev. U ovom slučaju liječenje se mora odmah prekinuti.

Preosjetljivost

Bolesnici se moraju pažljivo pratiti tijekom prva tri mjeseca terapije, a liječenje se mora odmah prekinuti na prvi znak osipa, vrućice ili ostalih najavljujućih simptoma netolerancije. Vidjeti dio 4.2 o prilagodbi doziranja za potrebe desenzibilizacije.

Hipotireoza u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om

Paraaminosalicilatna kiselina može se povezati s povećanim rizikom od hipotireoze u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om. Funkciju štitnjače treba pratiti u bolesnika istodobno zaraženih HIV-

om prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja, posebno kada se paraaminosalicilatna kiselina istodobno primjenjuje s etionamidom/protionamidom.

Bolesnike treba upozoriti da se čestice granula mogu uočiti u stolici.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Rezultati dostupni u literaturi upućuju na sljedeće:

Vitamin B12

Paraaminosalicilatna kiselina može smanjiti apsorpciju vitamina B12 i dovesti do značajnih abnormalnosti u razvoju eritrocita nakon deplecije tog vitamina. Za bolesnike koji se liječe paraaminosalicilatnom kiselinom dulje od mjesec dana treba razmotriti nadomjesno liječenje vitaminom B12.

Digoksin

Paraaminosalicilatna kiselina može smanjiti gastrointestinalnu apsorpciju digoksina inhibirajući apsorpcijsku funkciju intestinalnih stanica. Potrebno je pratiti koncentraciju digoksina u serumu bolesnika na istovremenoj terapiji.

Etionamid

Istovremena primjena paraaminosalicilatne kiseline i etionamida može pojačati nuspojave paraaminosalicilatne kiseline, i to uglavnom gastrointestinalne, uključujući žuticu, hepatitis, mučninu, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i anoreksiju. Ako su navedene nuspojave značajne potrebno je obustaviti primjenu etionamida.

Difenilhidramin

Ovaj lijek smanjuje gastrointestinalnu apsorpciju paraaminosalicilatne kiseline, te se ne smije istovremeno primjenjivati.

Antiretrovirusni lijekovi

U ispitivanju interakcije lijekova u zdravih ispitanika primjenom paraaminosalicilatne kiseline u formulaciji kalcijeva paraaminosalicilata (PAS-Ca), izloženost tenofovirusu smanjila se približno trostruko kada se primjenjivao zajedno s višestrukim dozama od 4000 mg PAS-Ca u usporedbi s primjenom tenofovirusa samog. Mehanizam djelovanja ove interakcije nije poznat. Ne postoje klinički podaci o interakciji na temelju kojih bi se odredila relevantnost te interakcije za ovu formulaciju PAS-a, no valja obratiti pozornost na potencijalni rizik od smanjene učinkovitosti tenofovirusa primjenjivanog zajedno s paraaminosalicilatnom kiselinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i laktacija

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni paraaminosalicilatne kiseline u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek GRANUPAS tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Podaci dostupni u literaturi o primjeni paraaminosalicilatne kiseline u trudnica uvijek navode istovremenu primjenu drugih lijekova. Budući da ne postoje primjerena i dobro kontrolirana ispitivanja paraaminosalicilatne kiseline u ljudi, paraaminosalicilatna kiselina se smije primjenjivati u trudnica samo ako je to neophodno.

Dojenje

Paraaminosalicilatna kiselina izlučuje se u mlijeko liječenih žena. Nema dovoljno podataka o učinku paraaminosalicilatne kiseline na novorođenčad/dojenčad.

Lijek GRANUPAS se ne bi smio primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje dokazi o učinku paraaminosalicilatne kiseline na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paraaminosalicilatna kiselina ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane su s gastrointestinalnim sustavom. Kožne reakcije preosjetljivosti također su česte kao i nuspojave povezane sa živčanim sustavom.

Tablični prikaz nuspojava

U niže navedenoj tablici navedene su sve nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Trombocitopenija, purpura, leukopenija, anemija, methemoglobinemija, agranulocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Rijetko	Hipotireoza*
	Vrlo rijetko	Hipoglikemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Vrlo rijetko	Bolovi u tetivama, glavobolja, smetnje vida, periferalna neuropatija, vrtoglavica
	Često	Omaglica, vestibularni sindrom
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	Bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, nadutost, proljev, mekane stolice
	Manje često	Anoreksija
	Rijetko	Malapsorpcijski sindrom*, peptički ulkus, gastrointestinalno krvarenje, žutica, metalni okus
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Nepoznato	Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Kožna preosjetljivost, kožni osip
	Rijetko	Urtikarija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Kristalurija
<i>Pretrage</i>	Vrlo rijetko	Snižena razina protrombina, hepatocitoliza. Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, Povišene vrijednosti transaminaza, gubitak težine

*u nastavku pročitajte Opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

Hipotireoza

Hipotireoza u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om je vrlo čest događaj i pojavljuje se u $\geq 1/10$ osoba, posebno kada se paraaminosalicilatna kiselina primjenjuje s etionamidom/protionamidom.

Sindrom malapsorpcije

Malapsorpcijski sindrom se može razviti u bolesnika liječenih paraaminosalicilatnom kiselinom, no ovaj sindrom najčešće nije potpuno razvijen. Potpuni malapsorpcijski sindrom uključuje steatoreju, abnormalne nalaze tankog crijeva na rendgenskim snimkama, atrofiju crijevnih resica, snižene vrijednosti kolesterola, smanjenu apsorpciju D-ksiloze i željeza. Apsorpcija triglicerida je uvijek očuvana.

Pedijatrijska populacija

Očekuju se ista učestalost, tip i težina nuspojava u djece kao i u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema slučajeva predoziranja u ljudi. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje znakova i simptoma nuspojava u bolesnika i trenutno započinjanje simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikobakterijski lijekovi, lijekovi za liječenje tuberkuloze, ATK oznaka: J04AA01

Mehanizam djelovanja

Aminosalicilatna kiselina je bakteriostatik protiv *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibira razvoj bakterijske rezistencije na streptomycin i izoniazid.

Mehanizam djelovanja paraaminosalicilatne kiseline sličan je sulfonamidima, koji se natječu s paraminobenzoinskom kiselinom (PABA) za sintetazu dihidropteroata (DHP), ključnog enzima u biosintezi folata. No, čini se da je paraaminosalicilatna kiselina slabi inhibitor DHP-a *in vitro*, pa nije isključeno da ima još neko dodatno mjesto djelovanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

GRANUPAS je želučano otporan pripravak i ovojnica granula otporna na kiselinu štiti granule od degradacije u želucu sprječavajući tako formiranje metaaminofenola (poznatog hepatotoksina). Male su granule dizajnirane tako da izbjegnu ograničenje izlaska velikih čestica iz želuca. Ovojnica granula otporna na želučanu kiselinu razgrađuje se u vremenu do jedne minute u neutralnim uvjetima kakvi su prisutni u tankom crijevu ili u neutralnoj hrani.

Potreban je oprez pri primjeni ovih granula kako bi se zaštitila acidorezistentna ovojnica, davanjem granula u kiseloj hrani pri primjeni doze.

Budući da su granule presvučene ovojnicom otpornom na želučanu kiselinu, apsorpcija granula ne započinje dok ne napuste želudac. Mekani omotači granula se mogu uočiti u stolici.

U farmakokinetičkom ispitivanju jedne doze (4 grama) u zdravih odraslih dobrovoljaca (N=11), početno vrijeme za postizanje 2 µg/mL razine aminosalicilatne kiseline u serumu bilo je 2 sata s rasponom od 45 minuta do 24 sata; medijan do postizanja vršne koncentracije bio je 6 sati s rasponom od 1,5 do 24 sata; srednja vrijednost vršne koncentracije iznosila je 20 µg/mL s rasponom od 9 do 35 µg/mL: razina od 2 µg/mL održana je prosječno 8 sati s rasponom od 5 do 9,5 sati, razina od 1 µg/mL održana je prosječno 8,8 sati s rasponom od 6 do 11,5 sati.

Distribucija

Paraaminosalicilatna kiselina distribuira se u različitim tkivima i tekućinama, uključujući pluća, bubrege, jetru i peritonealnu tekućinu. Koncentracije u pleuralnoj ili sinovijskoj tekućine otprilike su jednake onima u plazmi. Lijek ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u bolesnika, osim ako moždana ovojnica nije upaljena, kada koncentracija paraaminosalicilatne kiseline u cerebrospinalnoj tekućini iznosi otprilike 10 do 50% plazmatske koncentracije. Nije poznato prolazi li kroz placentalnu barijeru. Male količine ovog lijeka distribuirane su u majčinom mlijeku i žuči.

Vežanje za proteine plazme je 50 do 60%, kinetička distribucija ima poluvijek od 0,94 sati i volumen distribucije od 1,001 L/kg.

Biotransformacija

Paraaminosalicilatna kiselina acetilira se u jetri i konvertira se u neaktivan metabolit, N-acetil-paraaminosalicilatnu kiselinu koja nema bakteriostatski učinak. Poluvijek ovog lijeka u plazmi iznosi

otprilike 1 sat. Koncentracija nije značajno izmijenjena u slučaju disfunkcije jetre. Koncentracija metabolita može se povisiti u slučaju zatajenja bubrega.

Većina metabolita PAS-a nastaje konjugacijom do glicina u paraaminosaliciluričnoj kiselini (PASU) do 25% doze i do N-acetila u N-acetil paraaminosalicilatnoj kiselini (Ac-PAS) do 70% doze. Zajedno oni čine više od 90% ukupnih metabolita PAS-a prisutnih u urinu.

Eliminacija

U ispitivanju jedne doze, poluvijek u plazmi paraaminosalicilatne kiseline primijenjene kao GRANUPAS iznosio je $1,62 \pm 0,85$ h.

Paraaminosalicilatna kiselina i njezini metaboliti izlučuju se glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Kumulativno izlučivanje paraaminosalicilatne kiseline nakon 24 sata iznosi 84% oralne doze od 4 g, i to 21% u obliku paraaminosalicilatne kiseline i 63% u acetiliranom obliku. Proces acetilacije nije genetički utvrđen kao što je to u slučaju izoniazida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Podaci dostupni iz ispitivanja embrio-fetalnog razvoja u štakora, u kojima je životinjama davan natrijev aminosalicilat (3,85 do 385 mg/kg), bili su ograničeni. Defekti kostiju uočeni su samo pri 77 mg/kg, a povećana težina fetusa uočena je pri višim dozama. Uočene su i druge malformacije, no, točna priroda ovih rezultata nije poznata. Nedostatak odnosa doze i odgovora ukazuje da navedeni rezultati nisu klinički značajni, no isti su uočeni pri dozama manjima od klinički predloženih doza. U kunića, natrijev aminosalicilat nije imao učinaka na embrio-fetalni razvoj, no ispitivane doze su bile manje od klinički predloženih.

Natrij aminosalicilatna kiselina nije bila mutagena u Ames testu soja TA 100. U kulturama ljudskih limfocita *in vitro* nisu uočeni klastogeni učinci akromatskih, kromatidnih, izokromatskih lomova ili kromatidnih translokacija pri 153 ili 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Međutim, pri 1500 i 3000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ uočeno je o dozi ovisno povećanje kromosomskih aberacija. Provedena je *in vivo* studija genotoksičnosti (test mikronuklusa) s paraaminosalicilatnom kiselinom. Rezultati pokazuju da se paraaminosalicilatna kiselina ne smatra uzrokom bilo kojeg klastogenog učinka u miševa koji su bili tretirani netoksičnim dozama (ispitivani u trajanju od 24 sata nakon 2 dana primjene od 312,5 do 1250 mg/kg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani

Dibutylsebakat

Metakrilatna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1), 30-postotna disperzija

Hipromeloza

Celuloza, mikrokristalična

Talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Vrećice se mogu čuvati pri temperaturama do 25°C do 24 sata nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice od papira/polietilena niske gustoće/aluminijske folije/primeru/polietilena niske gustoće.

Kutija sadrži 30 vrećica. Isporučuje se s kalibriranom odmjernom žlicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vrećica se ne smije upotrebljavati ako je nabubrila ili ako su granule promijenile boju iz svjetlo smeđe u tamno smeđu ili ljubičastu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima..

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/896/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. travnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. prosinca 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nema

• Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nema

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

GRANUPAS 4 g želučanootporne granule
paraaminosalicilatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 4 g paraaminosalicilatne kiseline

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Želučanootporne granule
30 vrećica
Kalibrirana mjerna žličica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Ne žvakati ili drobiti.
Upozorenje: Ne koristite ako je vrećica nabubrila ili su granule promijenile boju iz svjetlo smeđe u tamno smeđu ili ljubičastu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/896/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GRANUPAS 4g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GRANUPAS 4g želučanootporne granule
paraaminosalicilatna kiselina
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne žvakati ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4 g

6. DRUGO

Upozorenje: Ne koristite ako je vrećica nabubrila ili su granule promijenile boju iz svjetlo smeđe u tamno smeđu ili ljubičastu.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

GRANUPAS 4 g želučanootporne granule Paraaminosalicilatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je GRANUPAS i za što se koristi
1. Što morate znati prije nego počnete uzimati GRANUPAS
2. Kako uzimati GRANUPAS
3. Moguće nuspojave
4. Kako čuvati GRANUPAS
5. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je GRANUPAS i za što se koristi

GRANUPAS sadrži paraaminosalicilatnu kiselinu koja se u kombinaciji s drugim lijekovima koristi za liječenje tuberkuloze u odraslih osoba i djece u dobi od 28 dana i starijih, kada postoji otpornost ili nepodnošenje drugih lijekova.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GRANUPAS

Nemojte uzimati GRANUPAS

- ako ste alergični na paraaminosalicilatnu kiselinu ili neku pomoćnu tvar ovog lijeka (navedenu u dijelu 6).
- ako bolujete od teške bolesti bubrega.

Ako niste sigurni obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka GRANUPAS.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete GRANUPAS

- ako imate problema s jetrom ili blagu ili umjerenu bolest bubrega
- ako imate čir želuca
- ako ste zaraženi HIV-om

Djeca

Primjena lijeka GRANUPAS ne preporučuje se u novorođenčadi (mlađe od 28 dana).

Drugi lijekovi i GRANUPAS

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- antituberkulotike ili etionamid (druge lijekove protiv tuberkuloze)
- vitamin B12
- digoksin (za srčane bolesti)

- difenilhidramin (za alergijske reakcije)
- tenofovir (za infekcije virusom HIV-a/hepatitisa B)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

GRANUPAS se ne preporučuje tijekom trudnoće i smije se uzimati samo ako vam je to savjetovao liječnik.

Nemojte dojiti dok uzimate GRANUPAS, zato što se male količine lijeka mogu izlučiti u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije izgledno da GRANUPAS utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. U slučaju da utječe, prijavite to svom liječniku ili ljekarniku.

3. Kako uzimati GRANUPAS

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli

Preporučena doza za odrasle osobe je 1 vrećica tri puta na dan, i to 1 vrećica svakih 8 sati. Vaš liječnik će možda i započeti liječenje s manjom dozom kako bi se spriječile nuspojave.

Ne uzimajte više od 3 vrećice na dan. Uobičajeno trajanje liječenja je dvije godine (24 mjeseca).

- Sadržaj vrećice dodajte u sok od rajčice ili naranče.
- Odmah popijte.
- Ako granule ostanu na dnu čaše, dodajte još malo soka i odmah popijte.

Primjena u djece i adolescenata

Liječnik će izračunati dozu za dojenčad, djecu i adolescente na temelju tjelesne težine bolesnika. Preporučena ukupna doza na dan iznosi 150 mg po kilogramu tjelesne mase. Ova dnevna količina podijeljena je u dvije doze raspoređene tijekom dana.

- Za mjerenje doze upotrijebite žlicu koja se isporučuje s lijekom.
- Za mjerenje doze:
 - Linije na žlici označavaju količinu (u miligramima paraaminosalicilatne kiseline). Uzmite ispravnu količinu koju je propisao Vaš liječnik.
 - Stavite granule izravno na žlicu.
 - Kucnite žlicom jednom o stol kako bi se granule vodoravno poravnale te nadopunite prema potrebi.
- Posipajte granule izravno na kašicu od jabuke ili jogurt.
- Dajte djetetu da odmah pojede.

Uzimanje lijeka

- Granule se ne smiju zdrobiti ili žvakati. Progutajte cijele granule. Važno je da ne otapate, ne drobite i ne žvačete granule jer to može dovesti do slabe apsorpcije i uzrokovati bol u želucu ili krvarenje.
- Nemojte koristiti vrećicu ako je nabubrila ili su granule promijenile boju te više nisu svjetlosmeđe boje.
- Granule možete primijetiti u stolici; to je normalno.

Ako uzmete više lijeka GRANUPAS nego što ste trebali

Obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka GRANUPAS

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Pričekajte do sljedeće doze, te zatim uzmite uobičajenu dozu.

Ako imate bilo kakvih daljnjih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tijekom prva 3 mjeseca liječenja lijekom GRANUPAS morate obratiti pozornost na bilo kakve znakove alergijske reakcije (poput izbijanja kožnih promjena, crvenih mrlja na koži koje svrbe, svrbeža, osipa, suzenja očiju ili svrbeža u očima te začepljenog nosa) ili hepatitisa (poput vrućice, umora, tamnog urina, svijetle stolice, boli u trbuhu, žute kože i očiju). Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma, morate se odmah obratiti svom liječniku.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 100 osoba):

- omaglica,
- bol u trbuhu (bol u abdomenu),
- povraćanje,
- mučnina,
- nadutost,
- proljev,
- mekane stolice,
- crvenilo kože ili osip,
- poremećaji hoda i ravnoteže.

Manje česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 1 000 osoba):

- gubitak apetita (anoreksija)

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 000 osoba):

- problemi sa štitnjačom*,
- smanjena sposobnost apsorpcije hranjivih tvari iz hrane,
- čir,
- krvarenje u crijevima,
- žutilo kože ili očiju (žutica),
- metalni okus u ustima,
- osip popraćen svrbežom.

(*) kod osoba koje su zaražene i HIV-om, problemi sa štitnom žlijezdom, a naročito smanjena aktivnost štitnjače ili niske vrijednosti hormona štitnjače, vrlo su česta nuspojava koja se može javiti u više od 1 na 10 osoba. Redovito praćenje funkcije štitnjače indicirano je za sve osobe koje imaju HIV.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- smanjenje broja krvnih pločica,
- crvene mrlje na koži,
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica,
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica,
- smanjenje sposobnosti crvenih krvnih stanica da otpuštaju kisik
- niske razine šećera u krvi,
- bolovi u tetivama,
- glavobolja,
- smetnje vida,

- oštećenje živca u dlanovima i stopalima,
- vrtoglavica,
- kristali u mokraći.
- produljeno vrijeme krvarenja,
- oštećenje stanica jetre,
- povišene vrijednosti jetrenih enzima,
- gubitak tjelesne težine.

Nepoznato nuspojave (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- hepatitis

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GRANUPAS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Vrećice se mogu čuvati pri temperaturi manjoj od 25°C do 24 sata nakon otvaranja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da su vrećice nabubrile ili da su granule tamno smeđe ili ljubičaste boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GRANUPAS sadrži

Djelatna tvar je paraaminosalicilatna kiselina.

Jedna vrećica želučanootpornih granula sadrži 4 g paraaminosalicilatne kiseline.

Drugi sastojci su hidratizirani, koloidni, silicijev dioksid, dibutilsebakat, metakrilatna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1), 30-postotna disperzija, hipromeloza, mikrokristalična celuloza, talk.

Kako GRANUPAS izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj se lijek isporučuje kao svjetlosmeđe želučanootporne granule u vrećicama.

Jedna kutija sadrži 30 vrećica. Isporučuje se kalibrirana mjerna žličica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nizozemska

Proizvođač

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Overpharma
Tel: +351 214 307 760
info@overpharma.pt

România

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

Slovenija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za alcijeva paraaminosalicilata, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

U svjetlu dostupnih podataka o literaturi (Parvez et al.), uključujući ispitivanje u kojem se iznosi da je para-aminosalicilna kiselina – formulacija kalcijeva paraaminosalicilata značajno smanjila sistemsku izloženost tenofoviru, smatra se da ovakve informacije mogu biti važne za osobe koje propisuju proizvod, jer se čini da je kvaliteta podataka razumne kvalitete s prihvatljivim unakrsnim uzorkom i vrlo velikim učinkom. Nadalje, ne postoji očiti razlog zašto bi drugi oblik soli, osim onog odobrenog, drastično promijenio potencijal interakcije. Stoga se zaključuje da je informacije o proizvodu za proizvode koji sadrže para-aminosalicilnu kiselinu (centralno odobren proizvod) shodno navedenome potrebno nadopuniti.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za alcijeva paraaminosalicilata, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) alcijeva paraaminosalicilata nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.