

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GRANUPAS 4 g skrandyje neirios granulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 4 g para-aminosalicilo rūgšties.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neirios granulės

Granulės yra nedidelės, maždaug 1,5 mm skersmens, beveik baltos arba šviesiai rudos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

GRANUPAS skirtas daugeliui vaistinių preparatų atsparia tuberkulioze sergantiems suaugusiems ir vaikams nuo 28 dienų amžiaus, kuriems taikomas gydymas atitinkamu vaistinių preparatų deriniu, kai dėl ligos atsparumo ar vaistų netoleravimo negalima taikyti kito veiksmingo gydymo režimo.

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji

4 g (vienas paketėlis) tris kartus per parą.

Vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti po 4 g kas 8 valandas. GRANUPAS galima vartoti su maistu.

Didžiausia paros dozė – 12 g. Paprastai gydymas tęsiamas 24 mėnesius.

Desensibilizacija

Siekiant desensibilizuoti paciento organizmą, gydymą galima pradėti nuo vienos 10 mg para-aminosalicilo (PAS) rūgšties dozės. Kas 2 dienas vaisto dozė dvigubinama, kol pasiekiamas bendras 1 gramo kiekis, vėliau, laikantis įprasto vaistinio preparato vartojimo grafiko, ši dozė dalijama į kelias dalis. Šiek tiek pakilus kūno temperatūrai arba pasireiškus nestipriai odos reakcijai, padidinta vaisto dozė sumažinama iki ankstesnės dozės arba vieną ciklą vaistinio preparato dozė nedidinama. Pasiekus bendrą 1,5 g dozę, reakcijos pasireiškia retai.

Vaikų populiacija

Optimalus dozavimo režimas vaikams yra neaiškus. Negausūs farmakokinetinių tyrimų duomenys rodo, kad jokių esminių skirtumų tarp suaugusiųjų ir vaikų nėra.

Kūdikiams, vaikams ir paaugliams skiriama vaistinio preparato dozė koreguojama pagal paciento kūno svorį, t. y. jiems skiriama po 150 mg/kg kūno svorio per parą, šį kiekį suvartojant per du kartus. Kartu pridamas dozavimo šaukštas, kuriuo galima atmatuoti mažiems vaikams skirtas nedideles, t. y. ne didesnes kaip 4 g vaistinio preparato dozes.

GRANUPAS saugumas ir veiksmingumas naujagimiams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Paketėlio turinį reikia supilti į stiklinę apelsinų arba pomidorų sulčių. Granulės neištirps, tačiau sukamuoju judesiu paplakus sultis stiklinėje, nusėdusios granulės vėl tolygiai pasiskirstys po visą gėrimą. Iš karto reikia išgerti visą stiklinę, kad joje neliktų granulių. Visas stiklinės dugne likusias granules reikia nedelsiant nuryti, sumaišius su nedideliu kiekiu skysčio. Mažesnės vaikams skirtos dozės matuojamos dozavimo šaukštu, o granulės užbarstomos ant obuolių tyrės arba jogurto.

Vaistinių preparatų sumaišius su apelsinų ar pomidorų sultimis, obuolių tyre ir jogurtu, reikia nedelsiant nuryti, kol granulės nepažeistos.

Granulių negalima smulkinti ar kramtyti, nes taip suardoma skrandyje neiri plėvelė.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunki inkstų liga. Sunkių inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams vartoti para-aminosalicilo rūgšties negalima. Sunkia inkstų liga sergančių pacientų organizme kaupsis neaktyvus acetilo grupės para-aminosalicilo rūgšties metabolitas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Lengvi arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimai

Atsižvelgiant į tai, kad para-aminosalicilo rūgšties metabolitai daugiausia šalinami vykstant glomerulų filtracijai, esant lengviems ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimams, reikia imtis atsargumo priemonių (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Skrandžio opa

Sergant pepsine opa, para-aminosalicilo rūgšties reikia vartoti atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Esant kepenų veiklos sutrikimams, para-aminosalicilo rūgšties reikia vartoti atsargiai.

Toksinis poveikis kepenims

Para-aminosalicilo rūgštis gali sukelti hepatitą. Paprastai pirmieji simptomai pasireiškia per tris mėnesius nuo gydymo pradžios: dažniausia nepageidaujama reakcija – išbėrimas, lydimas karščiavimo, ir daug rečiau pasireiškia virškinimo trakto sutrikimai – anoreksija, pykinimas arba viduriavimas. Tokiu atveju gydymą reikia nedelsiant nutraukti.

Padidėjęs jautrumas

Pirmus tris gydymo mėnesius pacientą būtina atidžiai stebėti, o pastebėjus pirmus netoleravimo požymius, pvz., išbėrimą, karščiavimą, ar pasireiškus kitiems įspėjamiesiems požymiams, gydymą reikia nedelsiant nutraukti.

Informaciją apie dozavimo koregavimą desensibilizacijos atveju rasite 4.2 skyriuje.

Hipotirozė ŽIV infekuotiems pacientams

Paraaminosalicilo rūgštis gali būti susijusi su didesne hipotirozės rizika ŽIV infekuotiems pacientams. Prieš pradėdant gydymą bei reguliariai gydymo metu reikia stebėti ŽIV infekuotų pacientų skydliaukės funkciją, ypač kai paraaminosalicilo rūgštis skiriama kartu su etionamidu / protionamidu.

Pacientus reikėtų informuoti, kad išmatose gali matytis granulių karkasų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Literatūroje pateikiami tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad:

Vitaminas B12

Para-aminosalicilo rūgštis gali sumažinti vitamino B12 absorbciją, todėl gali išsivystyti kliniškai reikšmingi eritrocitų kiekio nukrypimai nuo normos; reikėtų įvertinti, ar pacientams, kurių gydymas tęsiamas daugiau kaip mėnesį, nereikia skirti palaikomosios vitamino B12 dozės.

Digoksinas

Para-aminosalicilo rūgštis, slopindama žarnų ląstelių absorbcijos funkciją, gali sumažinti digoksino absorbciją per virškinimo traktą. Reikia stebėti digoksino koncentraciją pacientų, kuriems tuo pat metu taikomas gydymas ir šiuo vaistu, kraujo serume.

Etionamidas

Kartu vartojant para-aminosalicilo rūgštį ir etionamidą, gali suintensyvėti para-aminosalicilo rūgštis sukeltos nepageidaujamos reakcijos, daugiausia poveikis virškinimo traktui, įskaitant gelta, hepatitą, pykinimą, vėmimą, viduriavimą, pilvo skausmą ar anoreksiją. Jeigu šis poveikis yra sunkus, gydymą etionamidu reikia nutraukti.

Difenilhidraminas

Šis vaistinis preparatas mažina para-aminosalicilo rūgštis absorbciją per virškinimo traktą ir jo negalima skirti kartu su šiuo vaistu.

Antiretrovirusiniai vaistai

Atlikus vaistų sąveikos tyrimą su sveikais tiriamaisiais, kai buvo vartojama paraaminosalicilo rūgštis kalcio (PAS-Ca) vaistinio preparato, tenofoviro poveikis sumažėjo maždaug 3 kartus, kai kartu buvo vartojamos kelios 4 000 mg PAS-Ca dozės, palyginti vien tik su tenofoviro vartojimu. Šios sąveikos mechanizmas nežinomas. Klinikinių sąveikos duomenų, leidžiančių nustatyti šios sąveikos reikšmę dabartiniam PAS vaistiniam preparatui, nėra, tačiau reikia atkreipti dėmesį į galimą tenofoviro veiksmingumo sumažėjimo riziką vartojant kartu su paraaminosalicilo rūgštimi.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie para-aminosalicilo rūgštis vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

GRANUPAS nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Literatūroje skelbiamuose pranešimuose apie nėščiąjų vartojamą para-aminosalicilo rūgštį visais atvejais nurodyta, kad tuo pat metu pacientės vartojo ir kitus vaistinius preparatus. Kadangi su

žmonėmis neatlikta nė vieno kriterijus atitinkančio ir tinkamai kontroliuojamo para-aminosalicilo rūgšties poveikio tyrimo, nėšioms moterims GRANUPAS galima skirti tik jei tai tikrai būtina.

Žindymas

Para-aminosalicilo rūgštis išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra pakankamai duomenų apie para-aminosalicilo rūgšties poveikį naujagimiams/kūdikiams.

GRANUPAS neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Įrodymų, kurie patvirtintų para-aminosalicilo rūgšties poveikį vaisingumui, nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Para-aminosalicilo rūgštis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo susijusios su virškinimo sistema. Taip pat dažnai pasireiškė odos padidėjusio jautrumo reakcijos bei nepageidaujamos reakcijos, susijusios su nervų sistema.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje išvardytos visos nepageidaujamos reakcijos, suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $> 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal jų sunkumą nuo sunkiausios iki lengviausios.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	labai reti	Trombocitopenija, raudonė, leukopenija, mažakraujystė, methemoglobinemija, agranulocitozė.
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	reti	Hipotirozė*;
	labai reta	hipoglikemija.
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	labai reti	Skausmingos sausgyslės, galvos skausmas, regėjimo anomalijos, periferinė neuropatija, svaigulys;
	dažni	Galvos sukimasis, vestibulinės funkcijos sutrikimo sindromas.
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	dažni	Pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, pilvo pūtimas, viduriavimas, minkštesnės nei įprastai išmatos;
	nedažni	anoreksija;
	reti	malabsorbcijos sindromas*, pepsinė opa, virškinimo trakto kraujavimas, gelta, metalo skonis burnoje.
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai</i>	dažnis nežinomas	Hepatitis
<i>Odos ir poodinio audinio</i>	dažni	Padidėjęs odos jautrumas, odos išbėrimas;

<i>sutrikimai</i>	reti	dilgėlinė;
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	labai reti	kristalurija;
<i>Tyrimai</i>	labai reti	Sumažėjęs protrombino kiekis, hepatocitolizė; padidėjęs šarminės fosfatazės, transaminazių aktyvumas kraujyje, svorio mažėjimas.

*Žr. pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą toliau.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Hipotirozė

Hipotirozė yra labai dažnas reiškinys ŽIV infekuotiems pacientams, kuris pasitaiko $\geq 1/10$ pacientų, ypač kai para-aminosalicilo rūgštis skiriama kartu su etionamidu / protionamidu.

Malabsorbcijos sindromas

Para-aminosalicilo rūgštį vartojantiems pacientams gali išsivystyti malabsorbcijos sindromas, tačiau paprastai pasireiškia ne visi jo simptomai. Tikrasis malabsorbcijos sindromas pasireiškia steatorėja, rentgenogramoje matomais neįprastais plonosios žarnos ypatumais, gaurelių atrofija, sumažėjusiu cholesterolio kiekiu, sumažėjusia D-ksilozės ir geležies absorbcija. Trigliceridai visada absorbuojami normaliai.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje nepageidaujamų reakcijų dažnis, pobūdis ir sunkumas turėtų būti tokie patys, kaip nustatomų suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamias reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirties vaistinio preparato perdozavus žmonėms nėra. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamo poveikio požymių ar simptomų, kad būtų galima nedelsiant pradėti skirti simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Antimikobakteriniai vaistai, vaistai tuberkuliozei gydyti, ATC kodas – J04AA01.

Veikimo mechanizmas

Aminosalicilo rūgštis bakteriostatiškai veikia tuberkuliozės mikobakterijas (*Mycobacterium tuberculosis*). Ji slopina bakterijų atsparumo streptomycinui ir izoniazidui vystymąsi. Para-aminosalicilo rūgšties veikimo mechanizmas primena sulfonamidų; ji konkuruoja su paraaminobenzoine rūgštimi (PABA) dėl dihidroopteroato sintetazės (DHP), kuri yra pagrindinis folatų biosintezėje dalyvaujantis fermentas. Tačiau kaip DHP inhibitorius *in vitro* para-aminosalicilo rūgštis veikia silpnai, o tai reiškia, kad ji gali turėti kitą tikslinę medžiagą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

GRANUPAS yra skrandyje neirus preparatas, todėl rūgštims atsparus granulių dangalas apsaugo jį nuo skilimo skrandyje ir taip neleidžia susidaryti meta-aminofenoliui (žinomam hepatotoksinui). Vaistas gaminamas nedidelėmis granulėmis tam, kad didelės dalelės nesutrukdytų jų pašalinimui iš skrandžio. Neutraliomis sąlygomis plonajame žarnyne arba neutralaus pH maisto produktuose rūgštims atsparus dangalas ištirpsta per minutę.

Siekiant apsaugoti rūgštims atsparų granulių dangalą, vartojant šias granules reikia būti itin atsargiems ir iki išgeriant vaistą laikyti granules rūgštingame maiste.

Kadangi granulės apsaugotos dangalu, kuris neatpalaiduoja veikliosios medžiagos, kol vaistas nepasiekia žarnyno, vaisto absorbcija prasideda tik granulėms išėjus iš skrandžio. Minkšti granulių karkasai nesuyra ir juos galima pamatyti išmatose.

Atliekant farmakokinetinį vienos dozės (4 gramų) tyrimą su sveikais suaugusiais savanoriais (N=11), pirminis laikas, per kurį aminosalicilo rūgšties koncentracija kraujo serume pasiekė 2 µg/ml, buvo 2 val. (nuo 45 min. iki 24 val.); laiko iki didžiausios koncentracijos mediana buvo 6 val. (nuo 1,5 iki 24 val.); vidutinė didžiausia koncentracija buvo 20 µg/ml (nuo 9 iki 35 µg/mL); 2 µg/ml koncentracija išsilaikė vidutiniškai 8 val. (nuo 5 iki 9,5 val.), o 1 µg/ml koncentracija – vidutiniškai 8,8 val. (nuo 6 iki 11,5 val.).

Pasiskirstymas

Para-aminosalicilo rūgštis pasiskirsto įvairiuose audiniuose ir skysčiuose, įskaitant plaučius, inkstus, kepenis ir peritoninį skystį. Jos koncentracija pleuros ar sinoviniame skysčiuose yra maždaug tokia pati, kaip kraujo plazmoje. Šis vaistas nepereina kraujo ir galvos smegenų barjero, nebent pacientui būtų prasidėjęs meningitas, kai para-aminosalicilo rūgšties koncentracija cerebrospinaliniame skystyje yra maždaug 10–50 proc. esančios kraujo plazmoje. Ar para-aminosalicilo rūgštis pereina placentos barjerą, nežinoma. Nedideli šios medžiagos kiekiai pasiskirsto piene ir tulžyje.

Jungimasis su plazmos baltymais siekia maždaug 50–60 proc., kinetinės energijos pasiskirstymo pusėjimo trukmė – 0,94 val., o pasiskirstymo tūris – 1,001 l/kg.

Biotransformacija

Para-aminosalicilo rūgštis acetilinama kepenyse ir pavirsta neaktyviu metabolitu, N-acetil-para-aminosalicilo rūgštimi, kuris neturi bakteriostatinio poveikio. Šios medžiagos pusinis periodas kraujo plazmoje yra maždaug 1 valanda; esant kepenų funkcijos sutrikimams, jos koncentracijos pokyčiai nereikšmingi. Esant inkstų nepakankamumui, metabolito koncentracija gali padidėti.

Pagrindiniai para-aminosalicilo rūgšties (PAS) metabolitai susidaro konjugacijos būdu: maždaug 25 proc. dozės jungiantis prie glicino para-aminosalicilinėje rūgštyje (PASU) ir iki 70 proc. dozės jungiantis prie N-acetilo N-acetil-para-aminosalicilo (Ac-PAS) rūgštyje. Kartu jie sudaro daugiau kaip 90 proc. visų šlapime randamų PAS metabolitų.

Eliminacija

Atliekant vienos dozės tyrimą, GRANUPAS forma vartotos para-aminosalicilo rūgšties pusėjimo kraujo plazmoje trukmė buvo 1,62±0,85 h.

Para-aminosalicilo rūgštis ir jos metabolitai šalinami vykstant glomerulų filtracijai ir tubulinei sekrecijai. Per 24 val. iš viso pašalinama 84 proc. per burną suvartotos 4 g para-aminosalicilo rūgšties dozės – 21 proc. para-aminosalicilo rūgšties ir 63 proc. – acetilinta forma. Priešingai nei izoniazido atveju, acetilinimo procesas nepriklauso nuo genetinių ypatumų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimą, kurio metu gyvūnams buvo duodama natrio aminosalicilato (3,85–385 mg/kg), surinktų duomenų buvo nedaug. Kaulų defektų nustatyta naudojant tik 77 mg/kg dozę, o naudojant kitas dozes, buvo pastebėtas vaisiaus svorio padidėjimas. Tyrimo metu nustatyta ir kitų vystymosi defektų, tačiau kokios priežastys juos sukėlė, tiksliai nežinoma. Nesant dozės ir atsako ryšio, galima teigti, kad šie rezultatai nėra kliniškai svarbūs, tačiau atkreipiamas dėmesys į tai, kad šie duomenys buvo surinkti naudojant mažesnes nei siūloma vartoti klinikinėje praktikoje dozes. Atliekant tyrimus su triušiais, natrio aminosalicilatas neturėjo poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi, tačiau tyrimų metu vertintos dozės buvo mažesnės už siūlomas vartoti klinikinėje praktikoje.

Atlikus *Ames* tyrimą su TA 100 paderme, mutageninio natrio aminosalicilo rūgšties poveikio nenustatyta. Žmogaus limfocitų kultūrose *in vitro*, esant 153 arba 600 µg /ml koncentracijai, klastogeninio poveikio (achromatinių, chromatidinių, izochromatinių lūžių ar chromatidinių translokacijų) nenustatyta, tačiau esant 1500 ir 3000 µg/ml koncentracijai, nustatytas su doze susijęs chromatinų aberacijų skaičiaus padidėjimas. Atliktas *in vivo* genotoksiškumo tyrimas (mikrobranduolinis bandymas) naudojant paraaminosalicilo rūgštį. Rezultatai rodo, kad paraaminosalicilo rūgštis neturėjo klastogeninio poveikio pelėms, gydytoms netoksiškomis dozėmis (iširta praėjus 24 valandoms po 2 dienos dozių, siekiančių nuo 312,5 iki 1 250 mg/kg).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas
Dibutilo sebacatas
Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimero 30 % dispersija
Hipromeliozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Pirmąkart atidarius, paketėlius galima iki 24 val. laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Paketėliai pagaminti iš popieriaus, mažo tankio polietileno, aliuminio folijos, poklijų, mažo tankio polietileno.

Pakuotės dydis – 30 paketėlių. Kartu pridedamas graduotas matavimo šaukštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nevartokite vaistinio preparato, jeigu paketėlis išsipūtęs arba granulės prarado šviesiai rudą spalvą ir tapo tamsiai rudos arba purpurinės.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/896/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. balandžio 07 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gruodžio mėn. 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Nėra.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Nėra.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GRANUPAS 4 g skrandyje neirios granulės
para-aminosalicilo rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 4 g para-aminosalicilo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neirios granulės
30 paketėlių
Graduotas matavimo šaukštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima kramtyti ar smulkinti.
Įspėjimas. Nevartokite vaisto, jeigu paketėlis išsipūtęs arba granulės nebe šviesiai rudos, o tamsiai rudos arba purpurinės.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/896/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

GRANUPAS 4 g

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

GRANUPAS 4 g skrandyje neiros granulės
para-aminosalicilo rūgštis
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Negalima kramtyti ar smulkinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

4 g

6. KITA

Įspėjimas. Nevartokite vaisto, jeigu paketėlis išsipūtęs arba granulės nebe šviesiai rudos, o tamsiai rudos arba purpurinės.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

GRANUPAS 4 g skrandyje neirios granulės para-aminosalicilo rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra GRANUPAS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant GRANUPAS
3. Kaip vartoti GRANUPAS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti GRANUPAS
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra GRANUPAS ir kam jis vartojamas

GRANUPAS sudėtyje yra para-aminosalicilo rūgšties, kuri kartu su kitais vaistais skiriama suaugusiesiems ir vaikams nuo 28 dienų amžiaus gydant atsparią tuberkuliozę, kai liga yra atspari kitoms gydymo priemonėms arba pacientai jų netoleruoja.

2. Kas žinotina prieš vartojant GRANUPAS

GRANUPAS vartoti negalima:

- jeigu yra alergija para-aminosalicilo rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- Jums diagnozuota sunki inkstų liga.

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti GRANUPAS.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti GRANUPAS:

- jeigu turite kepenų veiklos sutrikimų arba sergate lengvos formos arba vidutinio sunkumo inkstų liga;
- jeigu Jums diagnozuota skrandžio opa;
- jeigu Jūs esate užsikrėtę ŽIV.

Vaikams

Gydyti naujagimius (iki 28 dienų) GRANUPAS nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir GRANUPAS

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu, kad gydytojui pasakytumėte, jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų:

- prieštuberkuliozinius vaistus arba etionamidą (kitas tuberkuliozės gydymo priemonės);
- vitaminą B12;
- digoksiną (nuo širdies ligos);

- difenilhidraminą (nuo alerginių reakcijų);
- tenofovirą (nuo ŽIV ir hepatito B infekcijų).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumo laikotarpiu GRANUPAS vartoti nerekomenduojama; jį galima vartoti tik jei taip nurodė gydytojas.

Vartojant GRANUPAS, žindyti kūdikio negalima. Tai draudžiama daryti todėl, kad nedideli vaisto kiekiai gali patekti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

GRANUPAS neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Jei toks poveikis pasireikštų, apie tai pasakykite gydytojui ar vaistininkui.

3. Kaip vartoti GRANUPAS

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems – 1 paketėlis tris kartus per parą, po 1 paketėlį kas 8 val.

Siekiant išvengti galimo šalutinio poveikio, Jūsų gydytojui gali tekti pradėti gydymą nuo mažesnės dozės.

Negalima vartoti daugiau kaip 3 paketėlių per parą. Paprastai gydymas tęsiamas dvejus metus (24 mėn.).

- Supilkite paketėlio turinį į pomidorų arba apelsinų sulčių gėrimą.
- Tuoj pat išgerkite.
- Jeigu stiklinėje liko granulių, įpilkite į ją dar šiek tiek sulčių ir tuoj pat išgerkite.

Vartojimas kūdikiams, vaikams ir paaugliams

Kūdikiams, vaikams ir paaugliams skirtiną vaisto dozę apskaičiuos Jūsų gydytojas pagal paciento kūno svorį. Rekomenduojama bendra paros dozė yra 150 mg/kg kūno svorio. Šis parai skirtas kiekis padalijamas į dvi dozes, kurias reikia vartoti vienodais laiko intervalais.

- Vaisto dozei atmatuoti naudokite kartu su vaistu pridedamą šaukštą.
- Vaisto dozei atmatuoti:
 - Ant šaukšto nubrėžtos linijos parodo vaisto kiekį (kiek miligramų para-aminosalicilo rūgšties). Paimkite tokį vaisto kiekį, kokį išrašė Jūsų gydytojas.
 - Pilkite granules tiesiai į šaukštą.
 - Kartą stuktelėkite šaukštu į stalą, kad susilygintų jame esančios granulės ir, jei reikia, toliau pilkite granules į šaukštą.
- Užbarstykite granules ant obuolių tyrės ar jogurto.
- Tuoj pat duokite jį suvalgyti vaikui.

Šio vaisto vartojimas

- Granulių negalima smulkinti ar kramtyti. Granulę reikia nuryti visą. Svarbu granulių netirpinti, nesmulkinti ir nekramtyti, nes jos gali būti tinkamai neabsorbuojamos ir tai gali sukelti skrandžio skausmą ar kraujavimą.
- Nevartokite paketėlio, jeigu jis išsipūtęs arba granulių spalva nebe šviesiai ruda.
- Jūs galite pastebėti granulių savo išmatose – tai normalu.

Ką daryti pavartojus per didelę GRANUPAS dozę?

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti GRANUPAS

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Palaukite, kol reikės gerti kitą vaisto dozę, tuomet išgerkite įprastą jo dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pirmuosius 3 gydymo GRANUPAS mėnesius privalote atidžiai stebėti, ar Jums nepasireiškia alerginių reakcijų (pavyzdžiui, odos išbėrimas, niežtinčios raudonos odos dėmės, niežulys, išbėrimas, akių ašarojimas ar niežėjimas arba nosies užsikimšimas) ar hepatito požymių (pavyzdžiui, karščiavimas, nuovargis, patamsėjęs šlapimas, šviesios išmatos, pilvo skausmas, odos ir akių pageltimas). Jeigu pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, būtina nedelsiant kreiptis į gydantį gydytoją.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- galvos sukimasis,
- pilvo (juosmens) skausmas,
- vėmimas,
- pykinimas,
- pilvo pūtimas,
- viduriavimas,
- minkštesnės nei įprastai išmatos,
- paraudusi oda arba išbėrimas,
- sutrikusi eiseną ir pusiausvyrą.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

- apetito sumažėjimas (anoreksija).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- skydliaukės sutrikimai*,
- sutrikęs maistinių medžiagų įsisavinimas iš maisto,
- opa,
- žarnyno kraujavimas,
- odos arba akių pageltimas (gelta),
- metalo skonis burnoje,
- niežulį sukeliantis išbėrimas.

(*) Pacientams, taip pat infekuotiems ŽIV, labai dažnas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių, yra skydliaukės sutrikimai, ypač nepakankamai veikli skydliaukė arba žemas skydliaukės hormonų lygis. Reikia nuolat stebėti ŽIV užsikrėtusių asmenų skydliaukės funkciją.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas,
- raudonos dėmės ant odos,
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas,
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas,
- sumažėjęs raudonųjų kūno ląstelių gebėjimas atpalaiduoti deguonį,
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje,
- skausmingos sausgyslės,
- galvos skausmas,
- regėjimo anomalijos,
- plaštakų ir pėdų nervų pažeidimas,

- šlapimo kristalai.
- ilgesnis nei įprasta kraujavimo laikas,
- kepenų ląstelių suardymas,
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas,
- svorio mažėjimas,

Nežinomo dažnio šalutinis poveikis (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatitas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti GRANUPAS

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Atidarytus paketėlius galima iki 24 val. laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Pastebėję, kad paketėliai išsipūtę arba kad granulės yra tamsiai rudos arba purpurinės spalvos, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

GRANUPAS sudėtis

Veiklioji medžiaga yra para-aminosalicilo rūgštis.

Kiekviename skrandyje neirių granulių paketėlyje yra 4 g para-aminosalicilo rūgšties.

Pagalbinės medžiagos yra hidratuotas koloidinis silicio dioksidas, dibutilo sebacatas, metakrilo rūgštis ir etilakrilato 1:1 kopolimero 30 % dispersija, hipromeliozė, mikrokristalinė celiuliozė, talkas.

GRANUPAS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas tiekiamas paketėliuose, šviesiai rudų skrandyje neirių granulių forma.

Kiekvienoje dėžutėje yra 30 paketėlių. Kartu pridodamas graduotas matavimo šaukštas.

Registruotojas

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

Gamintojas

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen

Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) paraaminosalicilo rūgšties periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgiant į turimus literatūros duomenis (Parvez ir kt.), įskaitant tyrimą, kuriame teigiama, kad paramino salicilo rūgšties ir kalcio preparatas reikšmingai sumažino sisteminį tenofoviro poveikį, manoma, kad tokia informacija gali būti svarbi receptus išrašantiems gydytojams, nes duomenys atrodo pakankamai kokybiški, jų kryžminio tyrimo planas priimtinas, o poveikio mastas labai didelis. Be to, nėra jokios akivaizdžios priežasties, dėl kurios kita nei patvirtinta druskos forma smarkiai pakeistų sąveikos potencialą. Todėl daroma išvada, kad informacija apie vaistus, kurių sudėtyje yra paramino salicilo rūgšties (centralizuotai registruotas vaistas), turėtų būti atitinkamai pakeista.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl paraaminosalicilo rūgšties, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra paraaminosalicilo rūgšties, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.