

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GRANUPAS 4 g zarnās šķīstošās granulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā paciņā ir 4 g para-aminosalicilskābes (*para-aminosalicylic acid*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošās granulas

Granulas ir nelielas, gandrīz baltas/gaiši brūnas diametrā aptuveni 1,5 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

GRANUPAS ir indicēta lietošanai kombinētas terapijas shēmas ietvaros, lai ārstētu multirezistentu tuberkulozi pieaugušajiem un bērniem no 28 dienu vecuma, kad rezistences vai panesamības apsvērumu dēļ efektīvu ārstēšanas shēmu citādi izveidot nav iespējams.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par piemērotu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem

4 g (viena paciņa) trīs reizes dienā.

Ieteicamā lietošanas shēma ir pa 4 g ik pēc 8 stundām. GRANUPAS var lietot kopā ar uzturu.

Maksimālā dienas deva ir 12 g. Ārstēšanas ilgums parasti ir 24 mēneši.

Desensibilizācija

Desensibilizāciju var veikt, lietošanu sākot ar 10 mg para-aminosalicilskābes (PAS) vienreiz dienā. Devu divkāršo ik pēc divām dienām, līdz kopējā deva sasniedz 1 gramu; pēc tam devu sadala, lai zāles lietotu pēc standarta shēmas. Ja nedaudz paaugstinās temperatūra vai rodas ādas reakcija, deva atkal jāsamazina par vienu līmeni vai viens palielināšanas cikls jāizlaiž. Lietojot kopējo devu 1,5 g, reakcijas rodas reti.

Pediātriskā populācija

Optimālas devas režīms bērniem ir neskaidrs. Ierobežoti farmakokinētikas dati neliecina, ka starp pieaugušajiem un bērniem būtu nozīmīgas atšķirības.

Zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem devu pielāgo pacienta ķermeņa masai, lietojot 150 mg/kg dienā divās reizes devās. Iepakojumam ir pievienota mērkarote, lai nomērītu nelielas, par 4 g mazākas devas maziem bērniem.

Para-aminosalicilskābes drošums un efektivitāte jaundzimušajiem nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Paciņas saturs jāpievieno glāzei apelsīnu vai tomātu sulas. Zāles neizšķīdīs, bet, maisot sulu glāzē, būs iespējams atkārtoti suspendēt granulas, ja tās ir nosēdušās. Glāzes saturs jāizdzer nekavējoties, pārlicinoties, vai glāzē nav palikušas granulas. Glāzes dibenā palikušās granulas jānorij nekavējoties, pievienojot tām nedaudz šķidruma. Bērniem nepieciešamās mazākās devas jāmēra, izmantojot mērkaroti, un jāiedod kopā ar ābolu biezeni vai jogurtu.

Zāles jālieto tūlīt pēc samaisīšanas ar apelsīnu, tomātu vai ābolu sulu vai jogurtu, kamēr granulas ir veselas.

Granulas nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt, jo tādējādi tiek bojāts zarnās šķīstošais apvalks.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga nieru slimība. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nedrīkst lietot para-aminosalicilskābes. Pacientiem ar smagu nieru slimību uzkrāsies neaktīvs para-aminosalicilskābes acetilmetabolīts.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi

Tā kā para-aminosalicilskābes metabolīti izdalās galvenokārt glomerulārās filtrācijas ceļā, jāievēro piesardzība pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Kuņģa čūla

Pacientiem ar peptisku čūlu para-aminosalicilskābes jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem para-aminosalicilskābes jālieto piesardzīgi.

Hepatotoksicitāte

Para-aminosalicilskābe var izraisīt hepatītu. Pirmie simptomi parasti rodas trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība ir izsitumi, drudzis un daudz retāk kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, anoreksija, slikta dūša vai caureja. Šādā gadījumā ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Paaugstināta jutība

Pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos pacients ir rūpīgi jāuzrauga un, rodoties pirmajiem izsitumiem, drudžim vai citām nepanesības brīdinātajām pazīmēm, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Norādījumus par devas pielāgošanu desensibilizācijas gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā.

Hipotireoze pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV

Pacientiem, kuri vienlaikus inficēti ar HIV, para-aminosalicilskābe var būt saistīta ar paaugstinātu hipotireozes risku. Pacientiem, kuri vienlaikus inficēti ar HIV, vairogdziedzera funkcija ir jāuzrauga pirms ārstēšanas uzsākšanas, kā arī regulāri ārstēšanas laikā, jo īpaši tad, ja para-aminosalicilskābi lieto vienlaicīgi ar etionamīdu/protionamīdu.

Pacientiem jāpastāsta, ka granulu apvalki var būt redzami izkārnījumos.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Literatūrā pieejami šādi dati:

B12 vitamīns

Para-aminosalicilskābe var samazināt B12 vitamīna uzsūkšanos, izraisot klīniski nozīmīgas eritrocītu patoloģijas. Pacientiem, kuriem ārstēšanu veic ilgāk nekā vienu mēnesi, jāapsver B12 vitamīna balstterapija.

Digoksīns

Nomācot zarnu šūnu uzsūkšanās funkciju, para-aminosalicilskābe var samazināt digoksīna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā. Pacientiem, kuri vienlaikus lieto digoksīnu, jākontrolē digoksīna līmenis serumā.

Etionamīds

Para-aminosalicilskābes un etionamīda vienlaicīga lietošana var pastiprināt para-aminosalicilskābes nevēlamās blakusparādības, galvenokārt kuņģa-zarnu trakta reakcijas, tostarp dzelti, hepatītu, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, sāpes vēderā vai anoreksiju. Ja šī ietekme ir nozīmīga, etionamīda lietošana ir jāpārtrauc.

Difenilhidramīns

Šīs zāles samazina para-aminosalicilskābes uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā, un tās nedrīkst lietot vienlaikus.

Preretrovīrusu līdzekļi

Veicot zāļu mijiedarbības pētījumu ar para-aminosalicilskābes kalcija (PAS-Ca) sāli saturošu preparātu veselīgiem cilvēkiem, tenofovīra iedarbība samazinājās aptuveni 3 reizes, ja tas tika lietots kopā ar vairākām 4000 mg PAS-Ca devām, salīdzinot ar tenofovīra viena paša lietošanu. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms. Nav pieejami klīniskās mijiedarbības dati, lai noteiktu šīs mijiedarbības nozīmi pašreizējā PAS sastāvā, taču jāpievērš uzmanība potenciālajam tenofovīra efektivitātes samazināšanās riskam, lietojot to kopā ar para-aminosalicilskābi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par para-aminosalicilskābes lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3.apakšpunktu).

GRANUPAS grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Literatūrā pieejamajos ziņojumos par para-aminosalicilskābes lietošanu grūtniecēm vienmēr ziņots par citu zāļu vienlaicīgu lietošanu. Tā kā nav atbilstošu datu un labi kontrolētu pētījumu par para-aminosalicilskābes lietošanu cilvēkiem, GRANUPAS grūtniecēm drīkst lietot vienīgi galējas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Para-aminosalicilskābe izdalās cilvēka pienā. Informācijas par para-aminosalicilskābes ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.

GRANUPAS nav ieteicams laikā, kad baro ar krūti.

Fertilitāte

Pierādījumi par para-aminosalicilskābes ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Para-aminosalicilskābe nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija saistītas ar kuņģa–zarnu traktu. Bieži novēroja arī ādas paaugstinātas jutības reakcijas, kā arī ar nervu sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tabulā visas nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma noteikšanai izmantota šāda klasifikācija: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Trombocitopēnija, purpura, leukopēnija, anēmija, methemoglobinēmija, agranulocitoze
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Reti	Hipotireoze*
	Ļoti reti	Hipoglikēmija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Cīpslu sāpes, galvassāpes, redzes traucējumi, perifēra neiropātija, reibonis
	Bieži	Reibonis, vestibulārais sindroms
<i>Kuņģa–zarnu trakta traucējumi</i>	Bieži	Sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, vēdera uzpūšanās, caureja, mīksti izkārnījumi
	Retāk	Anoreksija
	Reti	Malabsorbcijas sindroms*, peptiska čūla, kuņģa–zarnu trakta asiņošana, dzelte, metāliska garša
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Nav zināmi	Hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Bieži	Ādas paaugstināta jutība, izsitumi uz ādas
	Reti	Nātrene
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Kristalūrija
<i>Izmeklējumi</i>	Ļoti reti	Pazemināts protrombīna līmenis, hepatocitolīze. Paaugstināts sārmainās fosfatāzes, transamināžu līmenis asinīs, ķermeņa masas zudums

*Skatiet turpmāk tekstā Atsevišķu blakusparādību aprakstu

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Hipotireoze

Hipotireoze pacientiem, kuri vienlaikus inficēti ar HIV, sastopama ļoti bieži un novērojama $\geq 1/10$ pacientiem, jo īpaši tad, ja para-aminosalicilskābes lieto vienlaicīgi ar etionamīdu/protionamīdu.

Malabsorbcijas sindroms

Pacientiem, kuri lieto para-aminosalicilskābi, var rasties malabsorbcijas sindroms, bet tas parasti nav pilnīgs. Pilnīgs sindroms ietver steatoreju, patoloģisku tievās zarnas atradi, veicot radioloģisku izmeklēšanu, bārktīņu atrofiju, pazeminātu holesterīna līmeni, samazinātu D-ksilozes daudzumu un dzelzs absorbciju. Triglicerīdu absorbcija vienmēr ir normāla.

Pediatriskā populācija

Paredzams, ka nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes ar pārdozēšanu cilvēkiem. Pārdozēšanas gadījumā tiek rekomendēts novērot pacientu, vai nesākas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi un, ja tādas ir, nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikobaktēriju līdzekļi, zāļu preparāti tuberkulozes ārstēšanai, ATĶ kods: J04AA01

Darbības mehānisms

Aminosalicilskābe darbojas bakteriostatiski pret *Mycobacterium tuberculosis*. Tā nomāc baktēriju rezistences veidošanos pret streptomīcinu un izoniazīdu.

Para-aminosalicilskābes darbības mehānisms ir līdzīgs kā sulfanilamīdiem, tā konkurē ar para-aminobenzoskābi (PABS) attiecībā uz dihidropteroātsintetāzi (DHP), kas ir galvenais folātu biosintēzē iesaistītais enzīms. Taču para-aminosalicilskābe *in vitro* ir vājš DHP inhibitors, tādēļ, iespējams, ka tai ir cits mērķis.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

GRANUPAS ir zarnās šķīstošas zāles, un tādēļ pret skābes iedarbību noturīgais apvalks pasargā granulas no sadalīšanās kuņģī, tādējādi novēršot metaaminofenola (hepatotoksiskas vielas) veidošanos. Mazās granulas ir izstrādātas, lai apietu kuņģa šķērsošanas ierobežojumus, kādi ir lielām daļiņām. Neitrālos apstākļos, kādi ir tievajā zarnā vai neitrālos pārtikas produktos, pret skābes iedarbību noturīgais apvalks izšķīst vienas minūtes laikā.

Lietojot šīs granulas, jāievēro piesardzība, lai pasargātu pret skābes iedarbību noturīgo apvalku, devas lietošanas laikā turot granulas skābā pārtikas produktā.

Tā kā granulas ir aizsargātas ar zarnās šķīstošu apvalku, uzsūkšanās nesākas, kamēr granulas ir kuņģī. Granulu mīkstie karkasi saglabājas un var būt redzami izkārnījumos.

Vienreizējas devas (4 gram) farmakokinētikas pētījumā ar veselīgiem pieaugušiem brīvprātīgajiem ($N=11$) sākotnēji aminosalicilskābes līmenis serumā $2 \mu\text{g/ml}$ tika sasniegts 2 stundu (45 minūšu – 24 stundu robežās) laikā: maksimums tika sasniegts vidēji pēc 6 stundām ($1,5 - 24$ stundu laika robežās); vidējais maksimālais līmenis bija $20 \mu\text{g/ml}$ (robežās no 9 līdz $35 \mu\text{g/ml}$): līmenis $2 \mu\text{g/ml}$ saglabājās vidēji 8 ($5 - 9,5$) stundas, līmenis $1 \mu\text{g/ml}$ saglabājās vidēji 8,8 ($6 - 11,5$) stundas.

Izkliede

Para-aminosalicilskābe izkļūst dažādos audos un šķidrums, tostarp plaušās, nierēs, aknās un peritoneālajā šķidrums. Koncentrācija pleiras vai sinoviālajā šķidrums ir aptuveni tāda pati kā plazmā. Ja para-aminosalicilskābes koncentrācija cerebrospinālajā šķidrums ir aptuveni 10 – 50 % no koncentrācijas plazmā, šīs zāles pacientiem nešķērso hematoencefālisko barjeru, izņemot gadījumus, kad mīkstie smadzeņu apvalki ir iekaisuši. Nav zināms, vai tās šķērso placentāro barjeru. Neliels šo zāļu daudzums nokļūst pienā un žultī.

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 50 – 60 % šo zāļu, kinētiskās izkļūdes pusperiods ir 0,94 stundas, bet izkļūdes tilpums – $1,001 \text{ l/kg}$.

Biotransformācija

Para-aminosalicilskābe tiek acetilēta aknās un pārveidota par neaktīvu metabolītu, N-acetil-para-aminosalicilskābi, kurai nepiemīt bakteriostatiska iedarbība. Šā metabolīta eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 1 stunda. Aknu disfunkcijas gadījumā koncentrācija būtiski nemainās. Nieru mazspējas gadījumā metabolīta koncentrācija var paaugstināties.

PAS galvenie metabolīti veidojas konjugācijas ceļā: līdz 25 % devas konjugējoties ar glicīnu veidojas para-aminosalicilurīnskābe (PASU) un, līdz 70 % devas saistoties ar N-acetilu, veidojas N-acetil-para-aminosalicilskābe (Ac-PAS). Kopā tās veido vairāk nekā 90 % no visiem urīnā konstatētiem PAS metabolītiem.

Eliminācija

Vienreizējas devas pētījumā GRANUPAS veidā lietotas para-aminosalicilskābes eliminācijas pusperiods no plazmas bija $1,62 \pm 0,85 \text{ h}$.

Para-aminosalicilskābe un tās metabolīti izdalās glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Para-aminosalicilskābes kumulatīvā ekskrecija pēc 24 stundām ir 84 % no iekšķīgi lietotās 4 g devas, 21 % izdalās para-aminosalicilskābes veidā un 63 % acetilētā formā. Acetilēšanās process nav ģenētiski noteikts, kā tas ir izoniazīda gadījumā.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Dati no embriofetālās attīstības pētījuma žurkām, kurā dzīvniekiem lietoja nātrija aminosalicilātu ($3,85 - 385 \text{ mg/kg}$), bija ierobežoti. Kaulu defektus novēroja, lietojot tikai 77 mg/kg . Lietojot citas devas, novēroja palielinātu augļa ķermeņa masu. Novēroja citas anomālijas, tomēr precīzs šo atražu mehānisms nav zināms. Saistības trūkums starp devu un atbildes reakciju liecina, ka atrades nav klīniski nozīmīgas, bet ņēma vērā, ka rezultāti iegūti, lietojot mazākas devas par tām, kādas ierosināts lietot klīniski. Truši nātrija aminosalicilāts neietekmēja embriofetālo attīstību, taču novērtētās devas bija mazākas par tām, kādas ierosināts lietot klīniski.

Nātrija aminosalicilāts nebija mutagēns Eimsa testā ar TA 100 celmu. Cilvēka limfocītu kultūrās *in vitro* ahromatisku, hromatīdu, izohromatisku pārvārumu vai hromatīdu translokāciju klastogēno ietekmi pie koncentrācijas 153 vai 600 µg/ml nenovēroja, bet pie koncentrācijas 1500 un 3000 µg/ml konstatēja no devas atkarīgu hromatīdu aberāciju pieaugumu. Para-aminosalicilskābe tika pakļauta *in vivo* genotoksicitātes pētījumam (mikrokodolu testam). Rezultāti norāda, ka para-aminosalicilskābei nav klastogēna iedarbība, ievadot to pelēm netoksiskās devās (pārbaude veikta 24 stundas pēc 2 devām reizi dienā no 312,5 līdz 1250 mg/kg).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koloidāls hidratēts silīcija dioksīds
Dibutīlsebakāts
Metakrilskābes – etilakrilāta kopolimēra (1:1) 30 % dispersija
Hipromeloze
Mikrokristāliska celuloze
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pirmreizējas atvēršanas paciņas var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C 24 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paciņas izgatavotas no papīra/zema blīvuma polietilēna/alumīnija folijas/pamatslāņa/zema blīvuma polietilēna.

Iepakojumā ir 30 paciņu. Iepakojumam ir pievienota kalibrēta mērkarote.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nelietot, ja paciņa ir uzpūtusies vai granulas ir zaudējušas gaiši brūno krāsu un kļuvušas tumši brūnas vai purpursarkanas.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/896/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 07. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 18. Decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Nav

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Nav

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GRANUPAS 4 g zarnās šķīstošās granulas
para-aminosalicylic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā paciņā ir 4 g para-aminosalicilskābes

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošās granulas
30 paciņas
Kalibrēta mērkarote

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Nesakost un nesaspīest.

Brīdinājums: nelietot, ja paciņa ir uzpūtusies vai granulas ir zaudējušas gaiši brūno krāsu un ir tumši brūnas vai purpursarkanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/896/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GRANUPAS 4 g

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GRANUPAS 4 g zarnās šķīstošās granulas
para-aminosalicylic acid
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Nesakost un nesaspīest.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 g

6. CITA

Brīdinājums: nelietot, ja paciņa ir uzpūtusies vai granulas ir zaudējušas gaiši brūno krāsu un ir tumši brūnas vai purpursarkanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

GRANUPAS 4 g zarnās šķīstošās granulas *para-aminosalicylic acid*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā Jūs varat uzzināt:

1. Kas ir GRANUPAS un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GRANUPAS lietošanas
3. Kā lietot GRANUPAS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GRANUPAS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir GRANUPAS un kādam nolūkam to lieto

GRANUPAS satur para-aminosalicilskābi, ko lieto pieaugušajiem un bērniem no 28 dienu vecuma un vecākiem rezistentas tuberkulozes ārstēšanai kombinācijā ar citām zālēm, ja ir rezistence pret citiem ārstēšanas līdzekļiem vai to neapanesamība.

2. Kas Jums jāzina pirms GRANUPAS lietošanas

Nelietojiet GRANUPAS šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret para-aminosalicilskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga nieru slimība.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms GRANUPAS lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GRANUPAS lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai viegla vai vidēji smaga nieru slimība;
- ja Jums ir kuņģa čūla;
- ja esat inficēts ar HIV.

Bērni

GRANUPAS nav ieteicams lietot jaundzimušajiem (līdz 28 dienu vecumam).

Citas zāles un GRANUPAS

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- prettuberkulozes zāles vai etionamīdu (citus tuberkulozes ārstēšanas līdzekļus);
- B12 vitamīnu;

- digoksīnu (sirds slimības ārstēšanai);
- difenilhidramīnu (alerģisku reakciju ārstēšanai);
- tenofoviru (HIV / B hepatīta infekciju ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

GRANUPAS nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, tās drīkst lietot vienīgi pēc ārsta ieteikuma. Nebarojiet bērnu ar krūti GRANUPAS lietošanas laikā, jo neliels daudzums zāļu var nokļūt mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka GRANUPAS varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ja tomēr jūtat kādu ietekmi, lūdzam ziņot par to savam ārstam vai farmaceitam.

3. Kā lietot GRANUPAS

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir viena paciņa trīs reizes dienā, lietojot pa vienai paciņai ik pēc 8 stundām. Ārstam ārstēšana var būt jāuzsāk ar mazāku devu, lai novērstu iespējamās blakusparādības. Nelietojiet vairāk par trim paciņām dienā. Ārstēšanu parasti veic divus gadus (24 mēnešus).

- Pievienojiet paciņas saturu tomātu vai apelsīnu sulai.
- Nekavējoties izdzeriet.
- Ja glāzē ir palikušas granulas, pievienojiet vēl sulu un nekavējoties izdzeriet.

Lietošana zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem Devu zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem aprēķinās Jūsu ārsts, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Ieteicamā kopējā dienas deva ir 150 mg uz katru kg ķermeņa masas. Šo dienā lietojamo daudzumu sadala divās devās lietošanai dienas laikā.

- Devas nomērīšanai izmantojiet iepakojumam pievienoto karoti.
- Devas nomērīšana:
 - svītras uz karotes norāda daudzumu (para-aminosalicilskābes miligramus); paņemiet pareizu ārsta norādīto daudzumu;
 - ielieciet granulas tieši karotē;
 - vienu reizi piesitiet ar karoti pie galda, lai izlīdzinātu granulas un, ja nepieciešams, pievienojiet granulas vēl.
- Uzberiet granulas uz ābolu biezeņa vai jogurta.
- Parūpējieties, lai bērns to tūlīt apēstu.

Šo zāļu lietošana

- Nesaspiediet un nesakodiet granulas. Norijiet granulas veselas. Svarīgi, ka granulas netiek izšķīdinātas, sasmalcinātas vai sakošļātas, jo tad tās var uzsūkties kuņģī un var izraisīt kuņģa sāpes vai asiņošanu.
- Neizmantojiet paciņu, ja tā ir uzpūtusies vai granulas ir zaudējušas to gaiši brūno krāsu.
- Jūs varat pamanīt granulas izkārnījumos, tas ir normāli.

Ja esat lietojis GRANUPAS vairāk nekā noteikts

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot GRANUPAS

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nogaidiet līdz nākamās devas lietošanas laikam un tad lietojiet ierasto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pirmajos trīs GRANUPAS terapijas mēnešos Jums jāpievērš uzmanība alerģiskas reakcijas pazīmēm (piemēram, ādas izsitumi, niezoši sarkani plankumi, ādas nieze, izsitumi, acu asarošana vai nieze, vai aizlikts deguns) vai hepatīta pazīmēm (piemēram, drudzis, nespēks, tumšs urīns, gaišas fēces, sāpes vēderā, dzeltena āda un acis). Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- reibonis, sāpes kuņģī (vēderā),
- vemšana, slikta dūša,
- vēdera uzpūšanās, caureja,
- mīksti izkārnījumi,
- ādas apsārtums vai izsitumi,
- gaitas vai līdzsvara traucējumi.

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- ēstgribas zudums (anoreksija).

Reti sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- vairogdziedzera darbības traucējumi*,
- samazināta spēja uzsūkt uzturvielas no pārtikas,
- čūla, zarnu asiņošana,
- ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte),
- metāliska garša,
- niezoši izsitumi.

(*) vairogdziedzera problēmas, it īpaši pavājināta vairogdziedzera darbība vai zems vairogdziedzera hormonu līmenis, ir ļoti bieži sastopama blakusparādība pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10. Visiem HIV inficētajiem pacientiem regulāri jāveic vairogdziedzera darbības pārbaude.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- trombocītu skaita samazināšanās,
- sarkani plankumi uz ādas,
- balto asinsķermenīšu skaita samazināšanās,
- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās,
- samazināta sarkano asins šūnu spēja atbrīvot skābekli,
- zems cukura līmenis asinīs,
- cīpslu sāpes,
- galvassāpes,
- redzes traucējumi,
- nervu bojājums plaukstās un pēdās,
- reibonis,
- kristāli urīnā,
- pagarināts asinesteces laiks,

- aknu šūnu destrukcija,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis,
- ķermeņa masas samazināšanās.

Blakusparādības ar sastopamības biežumu ‘nav zināmi’ (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatīts.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GRANUPAS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Paciņas pēc atvēršanas var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C 24 stundas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka paciņas ir uzpūtušās vai granulas ir tumši brūnas vai purpursarkanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GRANUPAS satur

Aktīvā viela ir para-aminosalicilskābe.

Katrā zarnās šķīstošo granulu paciņā ir 4 g para-aminosalicilskābes.

Citas sastāvdaļas ir koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, dibutilsebakāts, metakrilskābes–etilakrilāta kopolimēra (1:1) 30 % dispersija, hipromeloze, mikrokristāliska celuloze, talka.

GRANUPAS ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir gaiši brūnas zarnās šķīstošas granulas, kas iepakotas paciņās.

Katrā kastītē ir 30 paciņas. Iepakojumam ir pievienota kalibrēta mērkarote.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nīderlande

Ražotājs

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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**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**Slovenská republika**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Italia**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Suomi/Finland**

FrostPharma AB

Puh/Tel: +35 875 32 51 209

info@frostpharma.com**Κύπρος**

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Sverige**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com**Latvija**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com**United Kingdom**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee—PRAC*) novērtējuma ziņojumu par para-aminosalicilskābes PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use—CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus (Parvez et al.), tostarp pētījumu, kurā ziņots, ka para-aminosalicilskābes-kalcija preparāts ievērojami samazināja tenofovira sistēmisko iedarbību, tiek uzskatīts, ka šāda informācija var būt svarīga zāļu izrakstītājiem, jo dati šķiet pieņemamas kvalitātes, ar pieņemamu krusteniskā pētījuma plānu, un efekta lielums ir ļoti liels. Turklāt nav acīmredzama iemesla, kāpēc cita sāls forma, nevis apstiprinātā, krasi mainītu mijiedarbības potenciālu. Tāpēc tiek secināts, ka būtu attiecīgi jāgroza informācija par zālēm, kas satur para-aminosalicilskābi (centralizēti apstiprinātās zāles).

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par para-aminosalicilskābi, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielupara-aminosalicilskābi, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.