

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

GRANUPAS 4 g granulado gastrorresistente

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 4 g de ácido para-aminossalicílico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado gastrorresistente

Os granulados são pequenos, de cor esbranquiçada/castanha clara e com cerca de 1,5 mm diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O GRANUPAS está indicado para utilização enquanto parte de um regime de associação adequado para o tratamento da tuberculose multirresistente em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 28 dias quando, por motivos de resistência ou tolerabilidade, não é possível criar um regime de tratamento eficaz.

As orientações oficiais quanto à utilização correta de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

4 g (uma saqueta) três vezes por dia.

O regime recomendado é de 4 g, a cada 8 horas. O GRANUPAS pode ser tomado com alimentos.

A dose diária máxima é de 12 g. A duração habitual do tratamento é de 24 meses.

Dessensibilização

A dessensibilização pode ser conseguida com a administração inicial de 10 mg de ácido para-aminossalicílico (PAS), administrados como uma dose única. A dosagem é duplicada de 2 em 2 dias até atingir um total de 1 grama, após a qual a dosagem é dividida para respeitar o regime de administração habitual. No caso do desenvolvimento de um aumento ligeiro da temperatura ou de uma reação na pele, o incremento deve diminuir um nível ou a progressão suspensa por um ciclo. As reações são raras após uma dosagem total de 1,5 g.

População pediátrica

O regime posológico ideal em crianças é incerto. Dados farmacocinéticos limitados sugerem não existir diferenças substanciais entre os adultos e as crianças.

No caso dos lactentes, crianças e adolescentes, a dosagem será adaptada ao peso do doente para 150 mg/kg por dia, dividida em duas ingestões. É fornecida uma colher de medida destinada a medir doses pequenas, inferiores a 4 g, no caso das crianças pequenas.

A segurança e a eficácia do ácido para-aminossalicílico em recém-nascidos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

O conteúdo da saqueta deve ser adicionado a um copo de sumo de laranja ou tomate. Embora não se dissolva, agitar o sumo no copo ajudará a suspender novamente os granulados no caso de estes depositarem no fundo. Deve ser bebido de imediato, garantindo que não são deixados granulados no copo. Quaisquer granulados que fiquem no fundo do copo devem ser engolidos de imediato através da adição de uma pequena quantidade de líquido. Em crianças, as doses mais pequenas devem ser medidas com a ajuda da colher de medida e administradas polvilhando-as sobre doce de maçã ou iogurte.

O medicamento deve ser engolido imediatamente após a mistura com sumo de laranja, sumo de tomate, doce de maçã ou iogurte, enquanto os granulados estão intactos.

Os granulados não podem ser esmagados nem mastigados, pois isso prejudica o revestimento gastrorresistente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença renal grave. Os doentes com insuficiência renal grave não devem receber ácido para-aminossalicílico. Os doentes com doença renal grave acumularão o metabolito acetilo inativo do ácido para-aminossalicílico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Insuficiência renal ligeira a moderada

Considerando que os metabolitos do ácido para-aminossalicílico são excretados, em grande medida, por filtração glomerular, recomenda-se precaução nos doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (ver também secção 4.3).

Úlcera gástrica

O ácido para-aminossalicílico deve ser utilizado com precaução nos doentes com úlcera péptica.

Insuficiência hepática

O ácido para-aminossalicílico deve ser utilizado com precaução nos doentes com insuficiência hepática.

Toxicidade hepática

O ácido para-aminossalicílico pode causar hepatite. Os primeiros sintomas surgem habitualmente num período de três meses a contar do início da terapêutica, sendo a erupção na pele a reação adversa mais frequente, seguida de febre e, com muito menos frequência, de distúrbios gastrointestinais, como anorexia, náuseas ou diarreia. O tratamento deve, neste caso, ser suspenso de imediato.

Hipersensibilidade

O doente deve ser monitorizado com cuidado durante os três primeiros meses de terapêutica, sendo que o tratamento deve ser suspenso de imediato ao primeiro sinal de erupção na pele, febre ou outros sinais premonitórios de intolerância.

Ver secção 4.2 para ajustes posológicos para a dessensibilização.

Hipotireoidismo em doentes co-infetados com VIH

O ácido para-aminossalicílico pode estar associado a um risco acrescido de hipotiroidismo em doentes co-infetados com VIH. Nestes doentes, a função da tiroide deve ser controlada antes do início do tratamento e de forma regular durante o tratamento, em particular quando o ácido para-aminossalicílico é administrado concomitantemente com etionamida/protionamida.

Os doentes devem ser informados da possibilidade de as estruturas dos granulados poderem ser visíveis nas fezes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.
Os resultados da literatura sugerem o seguinte:

Vitamina B12

A absorção da vitamina B12 pode diminuir com o ácido para-aminossalicílico, observando-se o desenvolvimento de anomalias eritrocitárias clinicamente significativas após a depleção; os doentes submetidos a terapêutica durante mais de um mês devem ser considerados para a manutenção da vitamina B12.

Digoxina

O ácido para-aminossalicílico pode diminuir a absorção gastrointestinal da digoxina, inibindo a função de absorção das células intestinais. Os níveis séricos de digoxina devem ser monitorizados nos doentes submetidos a terapêutica concomitante.

Etionamida

A administração concomitante de ácido para-aminossalicílico e etionamida pode intensificar as reações adversas do ácido para-aminossalicílico, sobretudo os efeitos gastrointestinais, incluindo icterícia, hepatite, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal ou anorexia. A etionamida deve ser retirada se estes efeitos forem significativos.

Difenidramina

Este medicamento diminui a absorção gastrointestinal do ácido para-aminossalicílico e não deve ser administrado de forma concomitante.

Antirretrovirais

Não foram efetuados estudos de interação medicamentosa em doentes com infeção pelo VIH a tomarem agentes antirretrovirais e ácido para-aminossalicílico. Considerando a via metabólica do ácido para-aminossalicílico, não se prevê qualquer interação medicamentosa significativa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ácido para-aminossalicílico em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram uma certa toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

GRANUPAS não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

As notificações da literatura relativas ao ácido para-aminossalicílico em mulheres grávidas referem sempre a administração concomitante de outros medicamentos. Considerando que não existem estudos

adequados e devidamente controlados do ácido para-aminossalicílico em seres humanos, o ácido para-aminossalicílico só deve ser administrado a uma mulher grávida se claramente necessário.

Amamentação

O ácido para-aminossalicílico é excretado para no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos de o ácido para-aminossalicílico em recém-nascidos/lactentes.

GRANUPAS não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem evidências disponíveis relativas ao efeito do ácido para-aminossalicílico na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do ácido para-aminossalicílico sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes estiveram relacionadas com o sistema gastrointestinal. As reações na pele de hipersensibilidade foram também frequentes, bem como as reações adversas relacionadas com o sistema nervoso.

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela abaixo, todas as reações adversas são enumeradas por classe de sistemas de órgãos e por frequência. A frequência das reações adversas é definida do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito raras	Trombocitopenia, púrpura, leucopenia, anemia, metemoglobinemia, agranulocitose
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Raras	Hipotiroidismo*
	Muito raras	Hipoglicemia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Muito raras	Dor no tendão, dor de cabeça, anomalias visuais, neuropatia periférica, tonturas
	Frequentes	Tonturas, síndrome vestibular
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Dor abdominal, vômitos, náuseas, distensão, diarreia, fezes moles
	Pouco frequentes	Anorexia
	Raras	Síndrome de má absorção*, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, icterícia, sabor a metal
<i>Afecções hepatobiliares</i>	Desconhecido	Hepatite
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Hipersensibilidade cutânea, erupção na pele
	Raras	Urticária
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Muito raras	Cristalúria
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Muito raras	Diminuição do nível de protrombina, hepatocitólise. Aumento da fosfatase alcalina no sangue, transaminases, perda de peso

*ver a Descrição de reações adversas selecionadas abaixo

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipotiroidismo

O hipotiroidismo em doentes co-infetados com VIH é um efeito muito comum que ocorre em $\geq 1/10$ indivíduos, sobretudo quando o ácido para-aminossalicílico (PAS) é administrado com etionamida/protionamida.

Síndrome de malabsorção

Pode verificar-se o desenvolvimento de uma síndrome de má absorção nos doentes a tomarem o ácido para-aminossalicílico, mas, geralmente, não é completa. A síndrome completa inclui esteatorreia, um padrão anormal do intestino delgado em radiografia, atrofia das vilosidades, colesterol deprimido, absorção reduzida de D-xilose e ferro. A absorção dos triglicéridos é sempre normal.

População pediátrica

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam idênticos aos observados nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer experiência de sobredosagem em seres humanos. No caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja acompanhado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que o tratamento sintomático adequado seja aplicado imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicobacterianos, medicamentos para o tratamento da tuberculose, código ATC: J04AA01

Mecanismo de ação

O ácido aminossalicílico é bacteriostático contra a *Mycobacterium tuberculosis*. Inibe o surgimento de resistência bacteriana à estreptomina e à isoniazida.

O mecanismo de ação do ácido para-aminossalicílico assemelha-se ao das sulfonamidas, que competem com o ácido paraminobenzoico (PABA) pela dihidropteroato sintetase (DHP), uma enzima essencial na biossíntese dos folatos. Contudo, o ácido para-aminossalicílico aparenta ser um inibidor fraco da DHP *in vitro*, o que aumenta a possibilidade de poder ter um alvo diferente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O GRANUPAS é uma preparação gastrorresistente e, por conseguinte, o revestimento resistente a ácido dos granulados confere proteção contra a degradação no estômago, impedindo a formação de meta-aminofenol (uma hepatotóxina conhecida). Os granulados pequenos são concebidos para escaparem à restrição no esvaziamento gástrico das partículas grandes. Em condições neutras, como as existentes no intestino delgado ou em alimentos neutros, o revestimento resistente a ácido dos granulados é dissolvido no espaço de um minuto.

É necessária precaução na administração destes granulados para proteger o revestimento resistente a ácido, sendo aconselhável manter os granulados num alimento ácido durante a administração da dosagem.

Considerando que os granulados estão protegidos por um revestimento entérico, a absorção só se inicia quando estes saem do estômago. As estruturas moles dos granulados permanecem e podem ser visíveis nas fezes.

Num estudo farmacocinético de dose única (4 gramas) em voluntários adultos saudáveis (N=11), o tempo inicial até um nível sérico de 2 µg/ml de ácido aminossalicílico foi de 2 horas, num intervalo de 45 minutos a 24 horas; o período de tempo mediano até ao pico foi de 6 horas, num intervalo de 1,5 a 24 horas; o nível médio de pico foi de 20 µg/ml, num intervalo de 9 a 35 µg/ml: observou-se a manutenção de um nível de 2 µg/ml por uma média de 8 horas, com um intervalo de 5 a 9,5; observou-se a manutenção de um nível de 1 µg/ml por uma média de 8,8 horas, com um intervalo de 6 a 11,5 horas.

Distribuição

O ácido para-aminossalicílico é distribuído em diversos tecidos e líquidos, incluindo os pulmões, rins, fígado e líquido peritoneal. As concentrações de líquido pleural ou sinovial são aproximadamente iguais ao plasma. O fármaco não atravessa a barreira hematoencefálica nos doentes, exceto se as meninges se apresentarem inflamadas, quando a concentração do ácido para-aminossalicílico no líquido cefalorraquidiano corresponde aproximadamente a um valor entre 10 e 50% do plasma. Não se sabe se atravessa a barreira placentária. Pequenas quantidades deste agente são distribuídas no leite e na bÍlis. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 50 a 60%, a distribuição cinética tem uma semivida de 0,94 horas e um volume de distribuição de 1,001 l/kg.

Biotransformação

O ácido para-aminossalicílico é acetilado no fígado e convertido no metabolito inativo, N-acetil-ácido-para-aminossalicílico, desprovido de atividade bacteriostática. A semivida plasmática deste agente é de cerca de 1 hora, sendo que a concentração não é substancialmente alterada na disfunção hepática. Nos casos de insuficiência renal, pode ocorrer um aumento da concentração do metabolito.

Os principais metabolitos do ácido para-aminossalicílico (PAS) são produzidos por conjugação: para glicina em ácido para-aminossalicílico (PASU) em até 25% da dose e para N-acetil em N-acetil-ácido-para-aminossalicílico (Ac-PAS) em até 70% da dose. Juntos, constituem mais de 90% do total de metabolitos do PAS presentes na urina.

Eliminação

Num estudo de dose única, a semivida plasmática do ácido para-aminossalicílico administrado na forma de GRANUPAS correspondeu a $1,62 \pm 0,85$ h.

O ácido para-aminossalicílico e respetivos metabolitos são excretados por filtração glomerular e secreção tubular. A excreção cumulativa do para-aminossalicílico ao fim de 24 horas é de 84% de uma dose oral de 4 g, 21% na forma de ácido para-aminossalicílico e 63% na forma acetilada. Ao contrário do que sucede com a isoniazida, o processo de acetilação não é geneticamente determinado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

Os dados disponíveis a partir de um estudo de desenvolvimento embriofetal no rato, no qual os animais receberam aminossalicilato de sódio (3,85 a 385 mg/kg), foram limitados. Observaram-se defeitos ósseos apenas com 77 mg/kg e observou-se um aumento do peso fetal nas outras doses. Observaram-se também outras malformações; contudo, desconhece-se a natureza exata destes achados. A inexistência de uma relação dose-resposta sugere que os achados não têm relevância clínica mas constata-se que os achados foram observados em doses inferiores às propostas a nível clínico. No coelho, o aminossalicilato de sódio não teve quaisquer efeitos no desenvolvimento embriofetal; contudo, as doses avaliadas foram inferiores às propostas a nível clínico.

O ácido aminossalicílico de sódio não foi mutagénico na estirpe TA 100 do teste de Ames. Em culturas de linfócitos humanos, os efeitos clastogénicos *in vitro* das quebras acromáticas, cromatídicas, isocromáticas ou translocações cromatídicas não foram observados com 153 ou 600 µg/ml mas, com 1500 e 3000 µg/ml, verificou-se um aumento das aberrações cromatídicas ligado à dose. Foi efetuado um estudo de genotoxicidade *in vivo* (teste de micronúcleo) com o ácido para-aminossalicílico. Os resultados indicam que o ácido para-aminossalicílico não revelou produzir qualquer efeito clastogénico em ratinhos tratados com níveis de dose não tóxicos (examinados 24 horas após 2 administrações diárias de 312,5 a 1250 mg/kg).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sílica coloidal hidratada
Dibutilo sebacato
Dispersão a 30 por cento de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo (1:1)
Hipromelose
Celulose microcristalina
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

As saquetas podem ser conservadas a temperaturas inferiores a 25 °C até um máximo de 24 horas após a primeira abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas de papel/polietileno de baixa densidade/película de alumínio/primário/polietileno de baixa densidade.

Embalagem de 30 saquetas. É fornecida uma colher de medida calibrada.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A saqueta não deve ser utilizada se estiver dilatada ou se os granulados perderam a cor castanha clara e apresentarem uma cor castanha escura ou púrpura.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/896/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de Abril de 2014.

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

Não existentes.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

Não existentes.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GRANUPAS 4 g granulado gastrorresistente
ácido para-aminossalicílico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 4 g de ácido para-aminossalicílico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulados gastrorresistentes
30 saquetas
Colher de medida calibrada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar nem esmagar.

Aviso: não utilizar se a saqueta for engolida ou se os granulados perderam a cor castanha clara e apresentarem uma cor castanha escura ou púrpura.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/896/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GRANUPAS 4 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

GRANUPAS 4 g granulado gastrorresistente
ácido para-aminossalicílico
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não mastigar nem esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 g

6. OUTRAS

Aviso: não utilizar se a saqueta for engolida ou se os granulados perderam a cor castanha clara e apresentarem uma cor castanha escura ou púrpura.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

GRANUPAS 4 g granulado gastrorresistente ácido para-aminossalicílico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é GRANUPAS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar GRANUPAS
3. Como tomar GRANUPAS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar GRANUPAS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é GRANUPAS e para que é utilizado

O GRANUPAS contém ácido para-aminossalicílico que é utilizado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 28 dias no tratamento da tuberculose resistente em associação com outros medicamentos, nos casos de resistência ou intolerância com outros tratamentos.

2. O que precisa de saber antes de tomar GRANUPAS

Não tome Ácido para-aminossalicílico:

- se tem alergia ao ácido para-aminossalicílico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de doença grave dos rins.

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar GRANUPAS.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar GRANUPAS

- se sofre de problemas do fígado ou de doença dos rins ligeira ou moderada.
- se tem uma úlcera no estômago.
- se está infetado com VIH.

Crianças

A utilização do GRANUPAS não é recomendada em bebés recém-nascidos (com idade inferior a 28 dias).

Outros medicamentos e GRANUPAS

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes:

- Medicamentos antituberculose ou etionamida (outros tratamentos contra a tuberculose).
- Vitamina B12.

- Digoxina (para doenças do coração).
- Difenidramina (para reações alérgicas).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O GRANUPAS não é recomendado durante a gravidez e só deve ser utilizado se indicado pelo seu médico.

Não amamente durante a toma do GRANUPAS. Pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite da mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que o GRANUPAS afete a sua capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas.

Se tal acontecer, comunique essa ocorrência ao seu médico ou farmacêutico.

3. Como tomar GRANUPAS

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos

A dose recomendada para adultos é de 1 saqueta três vezes por dia, num regime de 1 saqueta a cada 8 horas. É possível que o seu médico tenha de começar com uma dose mais baixa para prevenir a ocorrência de possíveis efeitos secundários.

Não tome mais de 3 saquetas por dia. O tratamento é habitualmente administrado durante dois anos (24 meses).

- Adicione o conteúdo da saqueta a uma bebida de sumo de tomate ou laranja.
- Beba de imediato.
- Se sobrarem alguns granulados no copo, adicione um pouco mais de sumo e beba de imediato.

Utilização em lactentes, crianças e adolescentes

A dose em lactentes, crianças e adolescentes será calculada pelo seu médico com base no peso corporal do doente. A dose total recomendada por dia é de 150 mg por cada quilograma de peso corporal. Esta quantidade diária é dividida em duas doses, espalhadas ao longo do dia.

- Utilize a colher de medida que é fornecida com o medicamento para medir a dose.
- Para medir a dose:
 - As linhas na colher indicam a quantidade (em miligramas de ácido para-aminossalicílico). Tome a quantidade correta, conforme prescrita pelo seu médico.
 - Coloque os granulados diretamente na colher.
 - Bata com a colher uma vez numa mesa para nivelar os granulados na horizontal e, se necessário, continue a encher.
- Polvilhe os granulados sobre doce de maçã ou iogurte.
- Garanta que a criança come de imediato o alimento com o medicamento.

Tomar este medicamento

- Não esmague nem mastigue os granulados. Engula os granulados inteiros. É importante que não dissolva, esmague ou mastigue os granulados, pois eles podem não ser absorvidos devidamente e causar dores de barriga ou hemorragia.
- Não utilize a saqueta se esta for engolida ou se os granulados tiverem perdido a sua cor castanha clara.
- É possível que observe o surgimento de granulados nas fezes, o que é absolutamente normal.

Se tomar mais GRANUPAS do que deveria

Fale com um médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de GRANUPAS

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Aguarde até à dose seguinte e, nessa altura, tome a dose normal.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Durante os 3 primeiros meses do tratamento com o GRANUPAS, deve estar atento a qualquer sinal de reação alérgica (por exemplo, erupção na pele, manchas vermelhas pruriginosas na pele, prurido, exantema, olhos lacrimejantes ou com comichão, nariz congestionado) ou hepatite (por exemplo, febre, fadiga, urina escura, fezes amareladas, dores abdominais, pele e olhos amarelados). Caso experimente algum destes sintomas, fale imediatamente com o seu médico.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 100):

- tonturas,
- dor de estômago (dor abdominal),
- vômitos, náuseas,
- libertação de gases com mais frequência (distensão abdominal),
- diarreia, fezes moles,
- vermelhidão ou erupção na pele,
- perturbação da marcha e do equilíbrio.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 1000):

- perda de apetite (anorexia)

Efeitos secundários raros (podem afetar mais de 1 doente em cada 10 000):

- problemas na glândula tiroide*,
- capacidade reduzida para absorver nutrientes devido a úlcera gástrica,
- hemorragia no intestino,
- amarelecimento da pele ou dos olhos (icterícia),
- sabor a metal,
- erupção na pele com comichão.

(*) em indivíduos igualmente infetados com VIH, os problemas da tiroide, e mais especificamente hipotiroidismo ou baixos níveis de hormonas da tiroide, constituem um efeito secundário muito comum que pode afetar mais de 1 em 10 pessoas. O acompanhamento frequente da função da tiroide é recomendado para todas as pessoas que tenham o VIH.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar menos de 1 doente em cada 10 000):

- redução das plaquetas no sangue,
- pontos vermelhos na pele,
- redução do número de glóbulos brancos,
- redução do número de glóbulos vermelhos,
- diminuição da capacidade dos glóbulos vermelhos para libertarem oxigénio,
- níveis baixos de açúcar no sangue,
- dor no tendão,
- dor de cabeça,
- anomalias visuais,

- lesões nervosas nas mãos e nos pés,
- tonturas,
- cristais na urina
- tempo hemorrágico prolongado,
- destruição de células hepáticas,
- enzimas hepáticas elevadas,
- perda de peso.

Efeitos secundários desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- hepatite

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GRANUPAS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C. As saquetas podem ser conservadas a temperaturas inferiores a 25 °C até um máximo de 24 horas após a abertura.

Não utilize este medicamento se verificar que as saquetas são engolidas ou que os granulados apresentam uma cor castanha escura ou púrpura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GRANUPAS

A substância ativa é o ácido para-aminossalicílico.

Cada saqueta de granulados gastrorresistentes contém 4 g de ácido para-aminossalicílico.

Os outros componentes são silicacoloïdal hidratada, dibutilo sebacato, copolímero ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1), com dispersão a 30 por cento, hipromelose, celulose microcristalina e talco.

Qual o aspeto de GRANUPAS e conteúdo da embalagem

Este medicamento apresenta-se sob a forma de granulados gastrorresistentes de cor castanha clara em saquetas.

Cada caixa contém 30 saquetas. É fornecida uma colher de medida calibrada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holanda

Fabricante

Lucane Pharma,
172 rue de Charonne
75011 Paris
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Medical Need Europe AB
Tlf: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Deutschland

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

Eesti

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.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

Latvija

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.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

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

Norge

Medical Need Europe AB
Tlf: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.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

Medical Need Europe AB

Sími: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Italia

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Latvija

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB

Puh/Tel: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

United Kingdom

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.