

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

GRANUPAS 4 g gastrorezistentný granulát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedno vrečko obsahuje 4 g kyseliny paraaminosalicylovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentný granulát

Granuly sú malé sivobiele/svetlohnedé s priemerom približne 1,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

GRANUPAS je indikovaný ako súčasť vhodnej kombinovanej liečby tuberkulózy s mnohopočetnou liekovou rezistenciou dospelým a pediatrickým pacientom od veku 28 dní a starším, ak nie je možná iná účinná terapia z dôvodu rezistencie alebo neznášanlivosti.

Majú sa zohľadniť oficiálne usmernenia, týkajúce sa vhodného používania antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

4 g (jedno vrečko) trikrát denne.

Odporúčaný režim je 4 g každých 8 hodín. GRANUPAS sa môže užívať spolu s jedlom.

Maximálna denná dávka je 12 g. Zvyčajné trvanie liečby je 24 mesiacov.

Desenzibilizácia

Desenzibilizácia sa môže dosiahnuť pomocou úvodnej dávky 10 mg kyseliny paraaminosalicylovej (PAS), podanej ako jedna dávka. Dávkovanie sa každé 2 dni dvojnásobne zvýši, kým sa nedosiahne celková dávka 1 gram a potom sa dávka rozdelí podľa pravidelného režimu podávania. V prípade mierneho zvýšenia teploty alebo kožnej reakcie sa zvyšovanie dávky vráti späť o jednu úroveň alebo v priebehu jedného cyklu sa dávka nebude zvyšovať. Reakcie po celkovej dávke 1,5 g sú zriedkavé.

Pediatrická populácia

Optimálny dávkovací režim u detí nie je jednoznačný. Z obmedzených farmakokinetických údajov nevyplýva podstatný rozdiel medzi dospelými a deťmi.

Dávkovanie u dojčiat, detí a dospievajúcich sa upraví podľa hmotnosti pacienta na 150 mg/kg denne a denná dávka sa rozdelí na dve dávky. Na odmeranie dávok menších ako 4 g pre malé deti slúži odmerka, ktorá je súčasťou balenia.

Bezpečnosť a účinnosť GRANUPASU u novorodencov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Obsah vrečka sa má nasyptať do pohára s pomarančovým alebo paradajkovým džúsom. Granulát sa nerozpustí, ale vírenie džúsu v pohári pomôže rozptýliť granulát, ak klesne na dno pohára. Liek sa má vypiť naraz, čím sa zabezpečí, že granulát neostane v pohári. Granulát, ktorý ostane na dne pohára sa má prehltnúť ihneď po pridaní malého množstva tekutiny. Menšie dávky pre deti sa odmerajú pomocou odmerky a naspú sa na jablkové pyrė alebo jogurt.

Liek sa má prehltnúť ihneď po zmiešaní s pomarančovým džúsom, paradajkovým džúsom, jablkovým pyrė alebo jogurtom, aby granulát ostal neporušený

Granulát sa nemá drviť ani žuvať. Narušilo by to jeho gastrorezistentný film.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažné ochorenie obličiek. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek nemajú užívať kyselinu paraaminosalicylovú. U pacientov so závažným ochorením obličiek sa akumuluje neaktívny acetylový metabolit kyseliny paraaminosalicylovej.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mierna až stredne závažná porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na to, že metabolity kyseliny paraaminosalicylovej sa vylučujú prevažne glomerulárnou filtráciou, u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa vyžaduje obozretnosť (pozri tiež časť 4.3).

Žalúdočný vred

Kyselina paraaminosalicylová sa má používať obozretne u pacientov s peptickým vredom.

Porucha funkcie pečene

Kyselina paraaminosalicylová sa má používať obozretne u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Hepatálna toxicita

Kyselina paraaminosalicylová môže zapríčiniť hepatitídu. Prvé príznaky sa zvyčajne objavujú do troch mesiacov po začatí liečby, pričom najčastejšia nežiaduca reakcia je vyrážka, potom horúčka a oveľa menej často sa vyskytujú gastrointestinálne poruchy, napríklad anorexia, nauzea alebo hnačka. Liečba sa má v tomto prípade ihneď zastaviť.

Precitlivenosť

Pacienti musia byť počas prvých troch mesiacov liečby pozorne sledovaní a liečba sa musí ihneď ukončiť, ak sa objavia prvé príznaky vyrážky, horúčky alebo iné varovné príznaky neznášanlivosti. Úpravy dávkovania na dosiahnutie desenzibilizácie sú uvedené v časti 4.2.

Hypotyreóza u pacientov súčasne infikovaných HIV

Kyselina paraaminosalicylová môže súvisieť so zvýšeným rizikom hypotyreózy u pacientov súčasne infikovaných HIV. Funkciu štítnej žľazy je potrebné sledovať u pacientov súčasne infikovaných HIV

pred začatím liečby a pravidelne počas liečby, najmä ak sa kyselina paraaminosalicylová podáva spolu s etionamidom/protionamidom.

Pacientov treba upozorniť, že v stolici sa môžu objaviť zvyšky granulátu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Z literatúry vyplýva:

Vitamín B12

Kyselina paraaminosalicylová môže znížiť absorpciu vitamínu B12 a môžu sa vyskytnúť klinicky významné abnormality erytrocytov po deplécii; v prípade pacientov liečených dlhšie ako jeden mesiac sa má zväziť udržiavacia liečba vitamínom B12.

Digoxín

Kyselina paraaminosalicylová môže znížiť gastrointestinálnu absorpciu digoxínu inhibíciou absorpčnej funkcie črevných buniek. U pacientov so súbežnou liečbou je potrebné sledovať sérovú hladinu digoxínu.

Etionamid

Súbežné podávanie kyseliny paraaminosalicylovej a etionamidu môže zosilniť nežiaduce reakcie kyseliny paraaminosalicylovej, najmä gastrointestinálne účinky vrátane žltacky, hepatitídy, nauzey, vracania, hnačky, abdominálnej bolesti alebo anorexie. Etionamid sa má vysadiť, ak sú tieto účinky výrazné.

Difenylhydramín

Tento liek znižuje gastrointestinálnu absorpciu kyseliny paraaminosalicylovej a tieto lieky sa preto nemajú podávať súbežne.

Antiretrovirové lieky

U pacientov s infekciou zapríčinenou vírusom HIV, užívajúcich antiretrovirové lieky a kyselinu paraaminosalicylovú, sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie. Vzhľadom na metabolickú dráhu kyseliny paraaminosalicylovej sa nepredpokladá žiadna významná lieková interakcia.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití kyseliny paraaminosalicylovej u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

GRANUPAS sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Údaje z literatúry o kyseline paraaminosalicylovej, použitej u gravidných žien, vždy uvádzajú súbežné podávanie s ďalšími liekmi. Keďže nie sú k dispozícii primerané a náležité kontrolované štúdie skúmajúce kyselinu paraaminosalicylovú u ľudí, kyselina paraaminosalicylová sa má podávať gravidným ženám, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

Kyselina paraaminosalicylová sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch kyseliny paraaminosalicylovej u novorodencov/dojčiat.

GRANUPAS sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Nie je k dispozícii žiadny dôkaz o účinku kyseliny paraaminosalicylovej na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kyselina paraaminosalicylová má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli spojené s gastrointestinálnym systémom. Vyskytli sa tiež časté kožné reakcie z precitlivosti a nežiaduce reakcie spojené s nervovým systémom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené všetky nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencia je definovaná ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Veľmi zriedkavé	trombocytopénia, purpura, leukopénia, anémia, methemoglobinémi, agranulocytóza
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Zriedkavé	hypotyreóza*
	Veľmi zriedkavé	hypoglykémia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Veľmi zriedkavé	bolesť šliach, bolesť hlavy, poruchy zraku, periférna neuropatia, závraty
	Časté	závraty, vestibulárny syndróm
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	abdominálna bolesť, vracanie, nauzea, nadúvanie, hnačka, riedka stolica
	Menej časté	anorexia
	Zriedkavé	malabsorpčný syndróm*, peptický vred, gastrointestinálne krvácanie, žltáčka, kovová chuť v ústach
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Neznáme	zápal pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	kožná precitlivosť, kožná vyrážka
	Zriedkavé	urtikária
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Veľmi zriedkavé	kryštálie
<i>Laboratorne a funkčné vyšetrenia</i>	Veľmi zriedkavé	znížená hladina protrombínu, hepatocytolýza, zvýšená hladina alkalického fosfatázy a transamináz v krvi, úbytok telesnej hmotnosti

*pozri Popis vybraných nežiaducich reakcií nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypotyreóza

Hypotyreóza u pacientov súčasne infikovaných HIV je veľmi častý jav a vyskytuje sa u $\geq 1/10$ subjektov, najmä ak sa kyselina paraaminosalicylová podáva s etionamidom/protionamidom.

Malabsorpčný syndróm

U pacientov liečených kyselinou paraaminosalicylovou sa môže vyvinúť malabsorpčný syndróm, zvyčajne však nie je úplný. Úplný syndróm zahŕňa steatoreu, abnormálny obraz tenkého čreva röntgenom snímku, atrofiu klkov, zníženú hladinu cholesterolu, zníženú hladinu D-xylózy a absorpciu železa. Absorpcia triglyceridov je vždy normálna.

Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním u ľudí nie sú žiadne skúsenosti. V prípade predávkovania sa odporúča, aby sa u pacienta sledovali akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a okamžite sa začala symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykobakteriálne lieky, lieky na liečbu tuberkulózy, ATC kód: J04AA01

Mechanizmus účinku

Kyselina aminosalicilová je bakteriostatická pre mikroorganizmus *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibuje vznik bakteriálnej rezistencie voči streptomycínu a izoniazidu.

Mechanizmus účinku kyseliny paraaminosalicylovej je podobný ako v prípade sulfonamidov, pričom kyselina paraaminosalicylová súťaží s kyselinou paraaminobenzoovou (PABA) o dihydropteroátsyntetázu (DHP), hlavný enzým v biosyntéze folátov. Zdá sa však, že kyselina paraaminosalicylová je mierny inhibítor enzýmu DHP *in vitro*, čo zvyšuje možnosť, že môže mať iný cieľ.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

GRANUPAS je gastrorezistentný liek a film na granuláte odolný voči kyseline chráni granulát pred rozkladom v žalúdku, čo bráni vytváraniu metaaminofenolu (známeho hepatotoxínu). Malé granuly sú navrhnuté tak, aby pri vyprázdňovaní žalúdka neboli obmedzované ako veľké častice. Za neutrálnych

podmienok, ktoré sa vyskytujú v tenkom čreve alebo v neutrálnej potrave, sa film odolný voči kyseline rozpustí do jednej minúty.

Pri podávaní granulátu je potrebné dbať na ochranu filmu odolného voči kyseline, čo sa dosiahne tak, že granulát sa bude podávať spolu s kyslým jedlom.

Keďže granulát je chránený gastrorezistentným filmom, absorpcia sa nezačne, kým granulát neopustí žalúdok. Mäkká kostra granulátu sa neabsorbuje a môže byť viditeľná v stolici.

Vo farmakokinetickej štúdii skúmajúcej jednu dávku (4 gramy), ktorej sa zúčastnili zdraví dospelí dobrovoľníci (N=11), počiatkový čas do dosiahnutia sérovej hladiny kyseliny aminosalicyllovej 2 µg/ml bol 2 hodiny s rozsahom 45 minút až 24 hodín; priemerný čas do dosiahnutia maximálnej hladiny bol 6 hodín s rozsahom 1,5 až 24 hodín; priemerná maximálna hladina bola 20 µg/ml s rozsahom 9 až 35 µg/ml; hladina 2 µg/ml sa udržala priemerne 8 hodín s rozsahom 5 až 9,5 hodiny a hladina 1 µg/ml sa udržala priemerne 8,8 hodiny s rozsahom 6 až 11,5 hodiny.

Distribúcia

Kyselina paraaminosalicylová je distribuovaná do rôznych tkanív a tekutín vrátane pľúc, obličiek, pečene a peritoneálnej tekutiny. Koncentrácia v pleurálnej tekutine alebo synoviálnej tekutine je približne rovnaká ako v plazme. Liek neprechádza cez krvno-mozgovú bariéru pacientov, ak mozgové blany nie sú zapálené, keď koncentrácia kyseliny paraaminosalicylovej v cerebrospinálnej tekutine tvorí asi 10 až 50 % plazmy. Nie je známe, či liek prechádza cez placentálnu bariéru. Malé množstvo tohto lieku sa distribuuje do mlieka a žľče.

Väzba na plazmatické proteíny je asi 50 až 60 %, počas kinetickej distribúcie je 0,94 hodiny a distribučný objem je 1,001 l/kg.

Biotransformácia

Kyselina paraaminosalicylová sa acetyluje v pečeni a mení sa na neaktívny metabolit, kyselinu N-acetylparaaminosalicylovú, ktorá nemá bakteriostatický účinok. Plazmatický polčas tohto lieku je asi 1 hodina a koncentrácia pri dysfunkcii pečene nie je podstatne zmenená. Koncentrácia metabolitu môže byť zvýšená v prípade zlyhávania obličiek.

Hlavné metabolity kyseliny paraaminosalicylovej sa vytvárajú konjugáciou: s glycinom v kyseline paraaminosalicylmočovej (PASU) až do 25 % dávky a s N-acetylom v kyseline N-acetylparaaminosalicylovej (Ac-PAS) až do 70 % dávky. Tieto metabolity predstavujú spolu viac ako 90 % celkových metabolitov kyseliny paraaminosalicylovej zistených v moči.

Eliminácia

V štúdii skúmajúcej jednu dávku bol plazmatický polčas kyseliny paraaminosalicylovej podanej ako GRANUPAS 1,62±0,85 h.

Kyselina paraaminosalicylová a jej metabolity sa vylučujú glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Kumulatívna exkrécia kyseliny paraaminosalicylovej po 24 hodinách je 84 % perorálnej dávky 4 g, 21 % vo forme kyseliny paraaminosalicylovej a 63 % v acetylovej forme. Proces acetylácie nie je geneticky determinovaný ako v prípade izoniazidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Údaje zo štúdie skúmajúcej embrofetálny vývin potkanov, v ktorej sa zvieratám podával aminosalicylát sodný (3,85 až 385 mg/kg), boli obmedzené. Poruchy kostí sa pozorovali iba pri použití dávky 77 mg/kg a pri iných dávkach sa zaznamenala zvýšená fetálna hmotnosť. Pozorovali sa

tiež ďalšie malformácie; presný charakter týchto zistení však nie je známy. Neprítomnosť vzťahu dávky a odpovede naznačuje, že tieto zistenia nie sú klinicky významné, je však potrebné poznamenať, že tieto zistenia sa pozorovali pri použití dávok, ktoré boli nižšie ako klinicky navrhnuté dávky. Aminosalicylát sodný nemal v prípade králikov žiadny vplyv na embryofetálny vývin; hodnotené dávky však boli nižšie ako klinicky navrhnuté dávky.

Sodná soľ kyseliny aminosalicylovej nebola mutagénna v prípade Amesovho testovacieho kmeňa TA 100. V kultúrach ľudských lymfocytov *in-vitro* pri použití dávky 153 alebo 600 µg/ml sa nepozoroval klastogénny účinok na achromatické, chromatídové a izochromatické zlomy alebo chromatídové translokácie; pri použití dávok 1500 a 3000 µg/ml sa však pozorovalo zvýšenie chromatídových aberácií v závislosti od dávky. S kyselinou paraaminosalicylovou sa uskutočnila štúdia genotoxicity *in vivo* (mikronukleárny test). Výsledky ukazujú, že kyselina paraaminosalicylová sa nepovažuje za vyvolávajúcu akýkoľvek klastogénny účinok u myši, ktorým boli podané netoxické hladiny dávok (skúmané 24 hodín po 2 denných podaniach 312,5 až 1250 mg/kg).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný oxid kremičitý
dibutyl sebakát
kopolymér kyseliny metakrylovej a etyl akrylátu (1:1) 30 % disperzia
hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Vrecká sa môžu uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 ° C až 24 hodín po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecko sa skladá z papiera/nízkohustotného polyetylénu/hliníkovej fólie/priméru/nízkohustotného polyetylénu.

Veľkosť balenia: 30 vreciek. Súčasťou balenia je kalibrovaná odmerka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vrecko sa nemá používať, ak je nafúknuté alebo ak granulát stratil pôvodné svetlohnedé zafarbenie a je tmavohnedý alebo fialový.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/896/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. apríla 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis .

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Žiadne

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Žiadne

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

GRANUPAS 4 g gastrorezistentný granulát
kyselina paraaminosalicylová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno vrečko obsahuje 4 g kyseliny paraaminosalicylovej

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gastrorezistentný granulát
30 vreciek
Kalibrovaná odmerka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nežuvajte ani nedrvtvte.
Upozornenie: Nepoužívajte, ak je vrečko nafúknuté alebo ak granulát stratil pôvodné svetlohnedé zafarbenie a je tmavohnedý alebo fialový.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/896/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

GRANUPAS 4g

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

GRANUPAS 4g gastrorezistentný granulát
kyselina paraaminosalicylová
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Nežuvajte ani nedrvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

4 g

6. INÉ

Upozornenie: Nepoužívajte, ak je vrecko nafúknuté alebo ak granulát stratil pôvodné svetlohnedé zafarbenie, je tmavohnedý alebo fialový.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

GRANUPAS 4 g gastrorezistentný granulát kyselina paraaminosalicylová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je GRANUPAS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GRANUPAS
3. Ako užívať GRANUPAS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať GRANUPAS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je GRANUPAS a na čo sa používa

GRANUPAS obsahuje kyselinu paraaminosalicylovú, ktorá sa používa u dospelých a detí vo veku 28 dní a starších na liečbu rezistentnej tuberkulózy v kombinácii s ďalšími liekmi v prípade rezistencie voči iným liekom alebo v prípade neznášanlivosti inej liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GRANUPAS

Nepoužívajte GRANUPAS

- ak ste alergický na kyselinu paraaminosalicylovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažné ochorenie obličiek.

Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať GRANUPAS.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať GRANUPAS, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte problémy s pečeňou alebo mierne či stredne závažné ochorenie obličiek,
- ak máte žalúdočný vred,
- ak ste infikovaný HIV.

Deti

Používanie GRANUPASU sa neodporúča u novonarodených detí (mladších ako 28 dní veku).

Iné lieky a GRANUPAS

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Mimoriadne dôležité je, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:

- lieky proti tuberkulóze alebo etionamid (iný liek proti tuberkulóze),
- vitamín B12,
- digoxín (na ochorenie srdca),
- difenylhydramín (na alergické reakcie).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. GRANUPAS sa neodporúča počas tehotenstva a môže sa užívať len v prípade, ak vám to odporučil lekár. Počas užívania GRANUPASU nedojčíte, keďže malé množstvo lieku môže prejsť do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

GRANUPAS pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. V prípade, že sa tak stane, informujte svojho lekára alebo lekárnika.

3. Ako užívať GRANUPAS

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí

Odporúčaná dávka pre dospelých je 1 vrecko trikrát denne s režimom 1 vrecko každých 8 hodín. Váš lekár možno začne nižšou dávkou, aby sa zabránilo možným vedľajším účinkom. Neužívajte viac ako 3 vrecká denne. Liečba sa zvyčajne podáva dva roky (24 mesiacov).

- Obsah vrecka nasypete do paradajkového alebo pomarančového džúsu.
- Ihneď vypite.
- Ak niekoľko granúl ostane v pohári, pridajte trochu džúsu a ihneď vypite.

Použitie u dojčiat, detí a dospievajúcich

Dávku pre dojčatá, deti a dospievajúcich vypočíta lekár na základe telesnej hmotnosti pacienta. Odporúčaná celková denná dávka je 150 mg na kg telesnej hmotnosti. Toto množstvo sa rozdelí na dve dávky podané počas dňa.

- Na odmeranie dávky lieku použite odmerku, ktorá je súčasťou balenia.
- Odmeranie dávky:
 - Čiary na odmerke udávajú množstvo (kyseliny paraaminosalicylovej v miligramoch). Užívajte presné množstvo, ktoré vám predpísal lekár.
 - Nasypete granulát priamo do odmerky.
 - Klepnite odmerkou o stôl tak, aby sa hladina granulátu vyrovnala a v prípade potreby doplňte granulát.
- Nasypete granulát na jablkové pyré alebo jogurt.
- Uistite sa, že vaše dieťa ihneď skonzumuje jedlo s liekom.

Užívanie tohto lieku

- Granulát nedrvtite ani nežujte. Prehltnite granulát vcelku. Je dôležité, aby ste granulát nerozpúšťali, nedrvtili ani nežuvali, pretože sa nemusí správne absorbovať a môže spôsobiť bolesť a krvácanie žalúdka.
- Vrecko nepoužívajte, ak je nafúknuté alebo ak granulát stratil pôvodné svetlohnedé zafarbenie.
- Je možné, že granulát spozorujete v stolici; je to normálne.

Ak užijete viac GRANUPASU, ako máte

Porozprávajte sa s lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť dávku GRANUPASU

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Počkajte do času, keď máte užiť ďalšiu dávku, potom užite svoju normálnu dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas prvých 3 mesiacov liečby GRANUPASOM si musíte všímať akékoľvek prejavy alergickej reakcie (napríklad kožný výsev, svrbivé červené flaky na pokožke, svrbenie, vyrážka, tečúce alebo svrbivé oči alebo zapchatý nos) alebo príznaky hepatitídy (napríklad horúčka, únava, tmavý moč, bledá stolica, bolesť brucha, žlté oči a pokožka). Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, musíte sa ihneď kontaktovať so svojim lekárom.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 osobu zo 100):

- závraty,
- bolesť žalúdka (abdominálna bolesť),
- vracanie,
- nauzea,
- nadúvanie,
- hnačka,
- riedka stolica,
- sčervenanie kože alebo vyrážka,
- poruchy chôdze a rovnováhy.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 osobu z 1 000):

- strata chuti do jedla (anorexia).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10 000):

- problémy so štítnou žľazou*,
- znížená schopnosť absorbovať živiny z jedla,
- vred,
- krvácanie v črevách,
- zožltnutie kože alebo očí (žltáčka),
- kovová chuť v ústach,
- svrbivá vyrážka.

(*) U pacientov, ktorí majú aj HIV infekciu, sú problémy so štítnou žľazou a najmä znížená činnosť štítnej žľazy alebo nízke hladiny hormónov štítnej žľazy veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré môžu mať vplyv na viac ako 1 osobu z 10. Pravidelné sledovanie funkcie štítnej žľazy je indikované u všetkých osôb s HIV.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 osobu z 10 000):

- znížený počet krvných doštičiek,
- červené flaky na koži,
- znížený počet bielych krviniek,
- znížený počet červených krviniek,
- znížená schopnosť červených krviniek uvoľňovať kyslík,
- nízka hladina cukru v krvi,
- bolesť šliach,

- bolesť hlavy,
- poruchy zraku,
- poškodenie nervov v rukách a nohách,
- závraty,
- kryštály v moči,
- predĺžený čas krvácania,
- deštrukcia pečenej buniek,
- zvýšená hladina pečenej enzýmov,
- úbytok telesnej hmotnosti.

Neznáme vedľajšie účinky (častosť sa nedá určiť z dostupných údajov):

- zápal pečene

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať GRANUPAS

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Vrecká sa môžu uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25° C až 24 hodín po otvorení.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že vrecká sú nafúknuté alebo granulát je tmavohnedý alebo fialový.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomáhajú chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo GRANUPAS obsahuje

Liečivo je kyselina paraaminosalicylová.

Jedno vrecko gastrorezistentného granulátu obsahuje 4 g kyseliny paraaminosalicylovej.

Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý, dibutyl sebakát, kopolymér kyseliny metakrylovej a etyl akrylátu (1:1) 30 % disperzia, hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, mastenec.

Ako vyzerá GRANUPAS a obsah balenia

Tento liek je k dispozícii vo forme svetlohnedej gastrorezistentnej granulátu vo vreckách.

Jedna škatuľka obsahuje 30 vreciek. Súčasťou balenia je kalibrovaná odmerka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Eurocept International BV

Traggans 5

1244 RL Ankeveen

v Holandsku

Výrobca

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Lietuva
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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

Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých chorobách a ich liečbe.