

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

GRANUPAS 4 g gastrozistentna zrnca

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena vrečica vsebuje 4 g para-aminosalicilne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

gastrozistentna zrnca

Zrnca so majhna, umazano bele/svetlorjave barve in imajo premer približno 1,5 mm.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo GRANUPAS je indicirano za uporabo v kombinaciji z drugimi ustreznimi zdravili za zdravljenje tuberkuloze, odporne proti več zdravilom, pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 28 dni ali več, kadar zaradi odpornosti ali neprenašanja ni mogoče sestaviti druge učinkovite kombinacije zdravil.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

4 g (ena vrečica) trikrat na dan.

Priporočena shema odmerjanja je 4 g vsakih 8 ur. Zdravilo GRANUPAS se lahko jemlje s hrano.

Največji dnevni odmerek je 12 g. Zdravljenje običajno traja 24 mesecev.

##### *Desenzibilizacija*

Desenzibilizacijo je mogoče doseči tako, da se na začetku zdravljenja daje 10 mg para-aminosalicilne kisline (PAS) v enkratnem odmerku. Nato je treba odmerek vsaka dva dni podvojiti, dokler skupni odmerek ne znaša 1 g; potem je treba odmerek razdeliti tako, da se nadaljuje z dajanjem zdravila po običajni shemi odmerjanja. Če se pojavi rahlo zvišanje telesne temperature ali kožna reakcija, je treba odmerek zmanjšati za eno stopnjo nazaj ali pa ustaviti povečevanje odmerka za en cikel. Reakcije po skupnem odmerku 1,5 g so redke.

##### *Pediatrična populacija*

Optimalna shema odmerjanja pri otrocih ni določena. Omejeni farmakokinetični podatki kažejo, da med odraslimi in otroki ni bistvenih razlik.

Odmerek za dojenčke, otroke in mladostnike se bo določil glede na bolnikovo telesno maso, tako da bo ustrezal odmerku 150 mg/kg na dan, ki bo razdeljen v dva odmerka. Za odmerjanje odmerkov, manjših od 4 g, namenjenih za majhne otroke, je priložena merilna žlička.

Varnost in učinkovitost zdravila GRANUPAS pri novorojenčkih še ni bila dokazana. Podatki niso na voljo.

## Način uporabe

Peroralna uporaba.

Vsebino vrečice je treba stresti v kozarec pomarančnega ali paradižnikovega soka. Zrnca se ne bodo raztopila, vendar jih lahko, če se usedejo na dno, z mešanjem soka v kozarcu ponovno umešamo v raztopino. Mešanico je treba popiti naenkrat in pri tem paziti, da zrnca ne ostanejo v kozarcu. Zrnca, ki ostanejo na dnu kozarca, je treba zaužiti takoj, potem ko se doda majhna količina tekočine. Manjše odmerke za otroke je treba odmeriti z merilno žličko in jih stresti v jabolčno čežano ali jogurt.

Zdravilo je treba zaužiti takoj, ko se zmeša s pomarančnim sokom, paradižnikovim sokom, jabolčno čežano ali jogurtom, pri čemer zrnca ostanejo nespremenjena.

Zrnc se ne sme drobiti ali žvečiti, saj se s tem poškoduje gastrozistentna obloga.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda ledvična bolezen. Bolniki s hudo okvaro ledvic ne smejo uporabljati para-aminosalicilne kisline. Pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo se bo namreč kopičil neaktivni acetilni presnovek para-aminosalicilne kisline.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Blaga do zmerna okvara ledvic

Zaradi dejstva, da se presnovki para-aminosalicilne kisline pretežno izločajo z glomerulno filtracijo, je potrebna previdnost pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (glejte tudi poglavje 4.3).

#### Želodčna razjeda

Para-aminosalicilno kislino je treba previdno uporabljati pri bolnikih z želodčno razjedo.

#### Okvara jeter

Para-aminosalicilno kislino je treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter.

#### Toksičnost za jetra

Para-aminosalicilna kislina lahko povzroči hepatitis. Prvi simptomi se običajno pojavijo v treh mesecih od začetka zdravljenja, pri čemer se najpogosteje pojavi izpuščaj, ki mu sledijo zvišana telesna temperatura in precej manj pogosto prebavne motnje, kot so anoreksija, navzea ali driska. V tem primeru je treba takoj prekiniti zdravljenje.

#### Preobčutljivost

Bolnika je treba natančno spremljati v prvih treh mesecih zdravljenja, ki ga je treba nemudoma prekiniti ob prvih znakih izpuščaja, vročine ali drugih zgodnjih znakih intolerance. Za navodila o tem, kako prilagajati odmerjanje za desenzibilizacijo, glejte poglavje 4.2.

#### Hipotiroidizem pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV

Para-aminosalicilno kislino povezujemo s povečanim tveganjem za pojav hipotiroidizma pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV. Pri z virusom HIV sočasno okuženih bolnikih je

treba spremljati delovanje ščitnice že pred začetkom zdravljenja in redno med samim zdravljenjem, predvsem če bolnik prejema para-aminosalicilno kislino skupaj z etionamidom/protionamidom.

Bolnikom je treba pojasniti, da lahko v blatu opazijo lupinice zrnc.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Podatki iz literature kažejo naslednje:

##### Vitamin B12

Para-aminosalicilna kislina lahko zmanjša absorpcijo vitamina B12; ko se njegova zaloga izčrpa, pa lahko pride do klinično pomembnih sprememb eritrocitov. Pri bolnikih, pri katerih zdravljenje traja več kot en mesec, je treba razmisliti o dodajanju vitamina B12.

##### Digoksin

Para-aminosalicilna kislina lahko zmanjša absorpcijo digoksina v prebavilih, saj zavira absorpcijsko delovanje črevesnih celic. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo še druga zdravila, je treba spremljati serumske koncentracije digoksina.

##### Etionamid

Sočasna uporaba para-aminosalicilne kisline in etionamida lahko okrepi neželene učinke para-aminosalicilne kisline, še zlasti gastrointestinalne neželene učinke, kot so zlatenica, hepatitis, navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu ali anoreksija. Če so ti neželeni učinki izraziti, je treba uporabo etionamida prekiniti.

##### Difenilhidramin

To zdravilo zmanjša absorpcijo para-aminosalicilne kisline v prebavilih, zato se ga ne sme uporabljati sočasno z njo.

##### Protiretrovirusna zdravila

Študij medsebojnega delovanja zdravil na bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki jemljejo protiretrovirusna zdravila in para-aminosalicilno kislino, niso izvedli. Glede na presnovno pot para-aminosalicilne kisline pomembnejšega medsebojnega delovanja zdravil ni pričakovati.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi para-aminosalicilne kisline pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila GRANUPAS ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Poročila iz literature v zvezi z uporabo para-aminosalicilne kisline pri nosečnicah vedno navajajo sočasno uporabo drugih zdravil. Ker ni bila izvedena nobena zadovoljiva in dobro kontrolirana študija uporabe para-aminosalicilne kisline pri ljudeh, se lahko para-aminosalicilno kislino uporablja pri nosečnicah samo, če je to nujno potrebno.

##### Dojenje

Para-aminosalicilna kislina se izloča v materino mleko. Podatki o učinku para-aminosalicilne kisline na dojene novorojence/otroke so nezadostni.

Zdravila GRANUPAS se med dojenjem ne sme uporabljati.

### Plodnost

Podatkov o učinku para-aminosalicilne kisline na plodnost ni na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Para-aminosalicilna kislina ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili povezani s prebavili. Pogoste so bile tudi preobčutljivostne kožne reakcije in neželeni učinki, povezani z živčevjem.

#### Preglednica z neželenimi učinki

V spodnji preglednici so navedeni vsi neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	zelo redki	trombocitopenija, purpura, levkopenija, anemija, methemoglobinemija, agranulocitoza
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	redki	hipotiroidizem*
	zelo redki	hipoglikemija
<i>Bolezni živčevja</i>	zelo redki	bolečina v kitah, glavobol, nepravilnosti vida, periferna nevropatija, omotica
	pogosti	vrtočlavica, vestibularni sindrom
<i>Bolezni prebavil</i>	pogosti	bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, napihnjenost, driska, mehko blato
	občasni	anoreksija
	redki	malabsorpcijski sindrom*, želodčna razjeda, gastrointestinalna krvavitev, zlatenica, kovinski okus
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	neznana	hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pogosti	preobčutljivostna kožna reakcija, kožni izpuščaj
	redki	urtikarija
<i>Bolezni sečil</i>	zelo redki	kristalurija
<i>Preiskave</i>	zelo redki	zmanjšana koncentracija protrombina, jetrna citoliza, zvišane ravni alkalne fosfataze in transaminaz v krvi, zmanjšanje telesne mase

\*Glejte Opis izbranih neželenih učinkov spodaj.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

## Hipotiroidizem

Hipotiroidizem pri z virusom HIV sočasno okuženih bolnikih je zelo pogost; pojavi se pri  $\geq 1/10$  bolnikih, predvsem pri bolnikih, ki prejemajo PAS skupaj z etionamidom/protionamidom.

## Malabsorpcijski sindrom

Pri bolnikih, ki se zdravijo s para-aminosalicilno kislino, se lahko razvije malabsorpcijski sindrom, ki pa se običajno ne kaže z vsemi značilnimi znaki. Popoln sindrom vključuje steatorejo, spremembe vijug tankega črevesa, vidne na rentgenskem posnetku, atrofijo črevesnih resic, prenizek holesterol ter zmanjšano absorpcijo D-ksiloze in železa. Absorpcija trigliceridov je vedno normalna.

## Pediatrična populacija

Pogostnost, vrste in resnost neželenih učinkov pri otrocih naj bi bile enake kot pri odraslih.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).**

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri ljudeh ni izkušenj s prevelikim odmerjanjem. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljati bolnika glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvesti simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami, zdravila z delovanjem na *Mycobacterium tuberculosis*, oznaka ATC: J04AA01

#### Mehanizem delovanja

Aminosalicilna kislina je bakteriostatik, ki deluje proti bakteriji *Mycobacterium tuberculosis*. Kislina zavira razvoj odpornosti bakterije proti streptomycinu in izoniazidu.

Mehanizem delovanja para-aminosalicilne kisline je podoben kot pri sulfonamidih, ki tekmujejo s para-aminobenzojsko kislino (PABA) za vezavo na dihidropteroat sintetazo (DHP), ki je ključni encim za biosintezo folatov. Vendar pa kaže, da je para-aminosalicilna kislina *in vitro* šibek zaviralec DHP, zato obstaja možnost, da ima drugo tarčo.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Zdravilo GRANUPAS je gastrorezistenten pripravek, kar pomeni, da obloga, odporna proti kislinam, ščiti zrnca pred razgradnjo v želodcu in tako preprečuje, da bi se tvoril meta-aminofenol (znan hepatotoksin). Majhna zrnca so zasnovana tako, da se je mogoče izogniti omejitvam, povezanim s prehajanjem velikih delcev skozi želodec. V nevtralnih pogojih, kakršni so v tankem črevesu ali nevtralni hrani, se obloga, odporna proti kislinam, raztopi v eni minuti.

Da se zaščiti obloga, odporna proti kislinam, je pri uporabi teh zrnec treba paziti, da med dajanjem odmerka zrnca ostanejo v kisli hrani.

Ker zrnca ščiti enterična obloga, se absorpcija začne šele, ko zrnca preidejo skozi želodec. Mehke lupinice zrnca se ohranijo in jih je mogoče opaziti v blatu.

V farmakokinetični študiji enkratnega odmerka (4 g) pri zdravih odraslih prostovoljcih ( $n = 11$ ) je bil začetni čas do serumske koncentracije aminosalicilne kisline  $2 \mu\text{g/ml}$  2 uri z razponom od 45 minut do 24 ur; mediana časa do največje koncentracije je bila 6 ur z razponom od 1,5 ure do 24 ur; povprečna največja koncentracija je bila  $20 \mu\text{g/ml}$  z razponom od 9 do  $35 \mu\text{g/ml}$ : koncentracija  $2 \mu\text{g/ml}$  se je v povprečju ohranila 8 ur z razponom od 5 ur do 9,5 ure, koncentracija  $1 \mu\text{g/ml}$  pa se je v povprečju ohranila 8,8 ure z razponom od 6 ur do 11,5 ure.

### Porazdelitev

Para-aminosalicilna kislina se porazdeli po različnih tkivih in tekočinah, vključno s pljuči, ledvicami, jetri in peritonealno tekočino. Koncentracije v plevralni in sinovialni tekočini so približno enake kot v plazmi. Zdravilo pri bolnikih ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, razen v primeru vnetja možganskih ovojnic, ko koncentracija para-aminosalicilne kisline v cerebrospinalni tekočini znaša približno 10 do 50 % plazemske. Ni znano, ali zdravilo prehaja skozi placento. Majhne količine te učinkovine se porazdelijo po mleku in žolču.

Vezava na plazemske beljakovine je približno 50 do 60-odstotna, kinetična porazdelitev ima razpolovno dobo 0,94 ure in volumen porazdelitve  $1,001 \text{ l/kg}$ .

### Biotransformacija

Para-aminosalicilna kislina se acetilira v jetrih in se pretvori v neaktivni presnovek, N-acetil-para-aminosalicilno kislino, ki nima bakteriostatskega učinka. Plazemski razpolovni čas te učinkovine je približno 1 ura, koncentracija pa ni veliko drugačna pri okvarjenem delovanju jeter. Koncentracija presnovka je lahko večja v primeru ledvične odpovedi.

Glavna presnovka para-aminosalicilne kisline nastane s konjugacijo: z glicinom v para-aminosalicilurno kislino (PASU) (do 25 % odmerka) in z N-acetilom v N-acetil-para-aminosalicilno kislino (Ac-PAS) (do 70 % odmerka). Skupaj tako predstavljata več kot 90 % vseh presnovkov para-aminosalicilne kisline v urinu.

### Izločanje

V študiji enkratnega odmerka je bil plazemski razpolovni čas para-aminosalicilne kisline po dajanju zdravila GRANUPAS  $1,62 \pm 0,85$  ure.

Para-aminosalicilna kislina in njeni presnovki se izločajo z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Kumulativno izločanje para-aminosalicilne kisline po 24 urah znaša 84 % 4-gramskega peroralnega odmerka, od tega se 21 % izloči v obliki para-aminosalicilne kisline, 63 % pa v acetilirani obliki. Postopek acetilacije ni genetsko določen tako kot pri izoniazidu.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podatki, ki so na voljo iz študije embriofetalnega razvoja, opravljene na podganah, ki so jim dajali natrijev aminosalicilat (od 3,85 do 385 mg/kg), so omejeni. Samo pri odmerku 77 mg/kg so opazili okvare kosti; pri vseh ostalih odmerkih so zabeležili zvečanje telesne mase ploda. Opazili so tudi druge nepravilnosti, vendar pa dejanska narava teh ugotovitev ni znana. Zaradi odsotnosti povezave med odmerkom in odzivom je mogoče sklepati, da ugotovitve niso klinično pomembne, vendar pa je treba izpostaviti, da so ugotovitve temeljile na odmerkih, ki so bili manjši od klinično priporočenih.

Pri kuncih natrijev aminosalicilat ni vplival na embriofetalni razvoj, vendar pa so bili proučevani odmerki manjši od klinično priporočenih.

Natrijeva aminosalicilna kislina se pri Amesovem testu s sevom TA 100 ni izkazala za mutageno. Na kulturah človeških limfocitov *in vitro* pri 153 in 600 µg/ml niso opazili klastogenih učinkov v smislu akromatskih, kromatidnih in izokromatskih prelomov ali translokacij kromatid, pri 1500 in 3000 µg/ml pa so opazili z odmerkom povezano povečanje števila kromatidnih aberacij. Rezultati *in vivo* študije genotoksičnosti (mikronukleusni preiskus) para-aminosalicilne kisline niso potrdili nobenih klastogenih učinkov para-aminosalicilne kisline na miši, ki so prejele netoksične odmerke (proučevano 24 ur po 2 dnevni vnosih po 312,5 do 1250 mg/kg).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

koloidni hidratirani silicijev dioksid  
dibutilsebakat  
metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1 : 1, 30-odstotna disperzija  
hipromeloza  
mikrokristalna celuloza  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Vrečice lahko po prvem odprtju shranjujete največ 24 ur pri temperaturi do 25 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vrečice iz papirja/polietilena nizke gostote/aluminijaste folije/prevleke/polietilena nizke gostote.

Velikost pakiranja: 30 vrečic. Priložena je umerjena merilna žlička.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Če je vrečica nabrekla ali če so zrnca izgubila svetlorjavo barvo in so postala temnorjava ali škrlatno rdeča, vrečice ne smete uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eurocept International BV

Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/896/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07. april 2014.

Datum zadnjega podaljšanja:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Lucane Pharma,  
172 rue de Charonne  
75011 Pariz  
Francija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Jih ni.

### **• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Jih ni.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

GRANUPAS 4 g gastrozistentna zrnca  
para-aminosalicilna kislina

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena vrečica vsebuje 4 g para-aminosalicilne kisline.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrozistentna zrnca  
30 vrečic  
umerjena merilna žlička

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite ali drobite.

Opozorilo: ne uporabljajte zdravila, če je vrečica nabrekla ali če so zrnca izgubila svetlorjavo barvo in so postala temnorjava ali škrlatno rdeča.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/896/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

GRANUPAS 4 g

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VREČICA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

GRANUPAS 4 g gastrozistentna zrnca  
para-aminosalicilna kislina  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Ne žvečite ali drobite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

4 g

**6. DRUGI PODATKI**

Opozorilo: ne uporabljajte zdravila, če je vrečica nabrekla ali če so zrnca izgubila svetlorjavo barvo in so postala temnorjava ali škrlatno rdeča.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### GRANUPAS 4 g gastrozistentna zrnca para-aminosalicilna kislina

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GRANUPAS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GRANUPAS
3. Kako jemati zdravilo GRANUPAS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GRANUPAS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo GRANUPAS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo GRANUPAS vsebuje para-aminosalicilno kislino, ki se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje odporne tuberkuloze pri odraslih in otrocih, starih 28 dni ali več, v primeru odpornosti ali neprenašanja drugih zdravil.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GRANUPAS

##### Ne jemljite zdravila GRANUPAS:

- če ste alergični na para-aminosalicilno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hudo ledvično bolezen.

Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila GRANUPAS posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila GRANUPAS se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri ali blago do zmerno ledvično bolezen;
- če imate razjedo želodca;
- če ste okuženi z virusom HIV.

##### Otroci

Uporaba zdravila GRANUPAS ni priporočljiva pri novorojencih (mlajših od 28 dni).

##### Druga zdravila in zdravilo GRANUPAS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- protituberkulozna zdravila ali etionamid (druga zdravila proti tuberkulozi);
- vitamin B12;

- digoksin (za bolezni srca);
- difenilhidramin (za alergijske reakcije).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo GRANUPAS med nosečnostjo ni priporočljivo in ga lahko uporabljate samo, če vam je tako svetoval zdravnik.

Med jemanjem zdravila GRANUPAS ne smete dojiti. Majhne količine zdravila se namreč lahko izločajo v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Verjetnost, da bi zdravilo GRANUPAS vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev, je majhna. Če do tega vseeno pride, sporočite zdravniku ali farmacevtu.

## **3. Kako jemati zdravilo GRANUPAS**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 1 vrečica trikrat na dan, pri čemer je treba vzeti 1 vrečico na vsakih 8 ur. Da se preprečijo morebitni neželeni učinki, vam bo zdravnik na začetku morda predpisal manjši odmerek.

Ne vzemite več kot 3 vrečice na dan. Zdravljenje običajno traja dve leti (24 mesecev).

- Vsebinske vrečice stresite v paradižnikov ali pomarančni sok.
- Takoj popijte.
- Če nekaj zrnca ostane v kozarcu, dodajte še malo soka in takoj popijte.

### Uporaba pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih

Odmerek pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih bo zdravnik izračunal glede na telesno maso bolnika. Priporočeni skupni dnevni odmerek je 150 mg na kilogram telesne mase. Dnevni odmerek se razdeli na dva odmerka, porazdeljena čez cel dan.

- Za odmerjanje uporabite žličko, ki je priložena zdravilu.
- Navodila za odmerjanje:
  - črte na žlički označujejo količino (miligrame para-aminosalicilne kisline). Upoštevajte ustrezno količino, ki jo je predpisal zdravnik;
  - stresite zrnca neposredno na žličko;
  - ko je žlička na mizi, potrkajte po njej, da poravnate zrnca, nato pa po potrebi dodajte manjkajočo količino.
- Stresite zrnca v jabolčno čežano ali jogurt.
- Otroka naj mešanico takoj zaužije.

### **Jemanje tega zdravila**

- Zrnca ne smete drobiti ali žvečiti. Zrnca zaužijte cela. Pomembno je, da zrnca ne raztapljate, drobite ali žvečite, saj se morda ne bodo pravilno absorbirala in bodo lahko povzročila bolečine ali krvavitve v želodcu.
- Ne uporabite vrečice, če je nabrekla ali če so zrnca izgubila svetlorjavo barvo.
- Lahko se zgodi, da boste v blatu opazili zrnca; to je normalno.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila GRANUPAS, kot bi smeli**

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

## Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila GRANUPAS

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Počakajte, da bo čas za naslednji odmerek, in nato vzemite običajni odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V prvih 3 mesecih zdravljenja z zdravilom GRANUPAS morate biti pozorni na kakršne koli znake alergijske reakcije (na primer kožni izpuščaj, srbeče rdeče pike na koži, srbenje, izpuščaj, solzne ali srbeče oči ali zamašen nos) ali hepatitisa (na primer zvišano telesno temperaturo, utrujenost, temen urin, svetlo blato, bolečine v trebuhu, porumenelo kožo in oči). Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 100 bolnikov):

- vrtoglavica,
- bolečina v želodcu (bolečina v trebuhu),
- bruhanje,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- napihnjenost,
- driska,
- mehko blato,
- pordelost kože ali kožni izpuščaj,
- motnje hoje in ravnotežja.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 1.000 bolnikov):

- izguba teka (neješčnost).

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10.000 bolnikov):

- težave s ščitnico\*,
- zmanjšana sposobnost absorpcije hranil iz hrane,
- razjeda,
- krvavitev v črevesju,
- porumenelost kože ali oči (zlatenica),
- kovinski okus,
- srbeč izpuščaj.

(\*) pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV, so motnje v delovanju ščitnice, posebej zmanjšano delovanje ščitnice ali nizke ravni ščitničnih hormonov, pogosti stranski učinki, ki lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov. Pri vseh bolnikih z virusom HIV je potrebno redno spremljanje delovanja ščitnice.

Zelo redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov):

- zmanjšana koncentracija trombocitov v krvi,
- rdeče pike na koži,
- zmanjšanje števila belih krvnih celic,
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic,
- zmanjšana zmogljivost rdečih krvnih celic za sproščanje kisika,
- nizke ravni sladkorja v krvi,
- bolečina v kitah,

- glavobol,
- nepravilnosti vida,
- okvara živcev na rokah in stopalih,
- omotica,
- kristali v urinu.
- podaljšan čas krvavitve,
- propad jetrnih celic,
- zvišani jetrni encimi,
- zmanjšanje telesne mase,

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- hepatitis

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila GRANUPAS**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečici poleg oznake „uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vrečice lahko po odprtju shranjujete največ 24 ur pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da so vrečice nabrekle ali da so zrnca temnorjava ali škrlatno rdeča.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo GRANUPAS**

Zdravilna učinkovina je para-aminosalicilna kislina.

Ena vrečica z gastrozistentnimi zrnci vsebuje 4 g para-aminosalicilne kisline.

Druge sestavine zdravila so koloidni hidratirani silicijev dioksid, dibutylsebakat, metakrilna kislina in etilakrilat (kopolimer 1 : 1, 30-odstotna disperzija), hipromeloza, mikrokristalna celuloza in smukec.

### **Izgled zdravila GRANUPAS in vsebina pakiranja**

Zdravilo je v obliki svetlorjavih gastrozistentnih zrn v vrečicah.

Ena škatla vsebuje 30 vrečic. Priložena je umerjena merilna žlička.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nizozemska

**Izdelovalec**

Lucane Pharma,  
172 rue de Charonne  
75011 Pariz  
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**България**

Lucane Pharma  
Тел.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Česká republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Danmark**

Medical Need Europe AB  
Tlf: + 46 8 533 39 500  
[info@medicalneed.com](mailto:info@medicalneed.com)

**Deutschland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Eesti**

Medical Need Europe AB  
Tel: + 46 8 533 39 500  
[info@medicalneed.com](mailto:info@medicalneed.com)

**Ελλάδα**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Lietuva**

Medical Need Europe AB  
Tel: + 46 8 533 39 500  
[info@medicalneed.com](mailto:info@medicalneed.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Magyarország**

Lucane Pharma  
Tel.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Malta**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Nederland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Norge**

Medical Need Europe AB  
Tlf: + 46 8 533 39 500  
[info@medicalneed.com](mailto:info@medicalneed.com)

**Österreich**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**

Lucane Pharma  
Tel.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**

Overpharma  
Tel: +351 214 307 760  
[info@overpharma.pt](mailto:info@overpharma.pt)

**Hrvatska**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Ireland**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Ísland**

Medical Need Europe AB

Sími: + 46 8 533 39 500

[info@medicalneed.com](mailto:info@medicalneed.com)**Italia**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Κύπρος**

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Latvija**

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

[info@medicalneed.com](mailto:info@medicalneed.com)**România**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Slovenija**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Slovenská republika**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Suomi/Finland**

Medical Need Europe AB

Puh/Tel: + 46 8 533 39 500

[info@medicalneed.com](mailto:info@medicalneed.com)**Sverige**

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

[info@medicalneed.com](mailto:info@medicalneed.com)**United Kingdom**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.