



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/746926/2013
EMA/H/C/002709

Résumé EPAR à l'intention du public

Granupas¹

acide para-aminosalicylique

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Granupas. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle l'Agence a procédé l'a conduite à recommander son autorisation au sein de l'UE ainsi que ses conditions d'utilisation. Il ne vise pas à fournir des conseils pratiques sur la façon d'utiliser Granupas.

Pour obtenir des informations pratiques sur l'utilisation de Granupas, les patients sont invités à lire la notice ou à contacter leur médecin ou leur pharmacien.

Qu'est-ce que Granupas et dans quel cas est-il utilisé?

Granupas est un médicament contre la tuberculose dont le principe actif est l'acide para-aminosalicylique (PAS). Il est utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter les adultes et les enfants à partir de l'âge de 28 jours qui présentent une tuberculose multi-résistante, lorsqu'il est impossible d'utiliser des associations sans ce médicament, soit parce que la maladie est résistante à ces associations, soit en raison de leurs effets indésirables.

La tuberculose multi-résistante apparaît lorsque les bactéries responsables de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) sont résistantes au traitement au moins par l'isoniazide et par la rifampicine, deux médicaments antituberculeux standard.

Étant donné le faible nombre de patients touchés par la tuberculose dans l'UE, cette maladie est dite «rare». C'est pourquoi Granupas a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 17 décembre 2010.

¹ Précédemment connu sous le nom de Para-aminosalicylic acid Lucane



Comment Granupas est-il utilisé?

Granupas n'est délivré que sur ordonnance. Il est disponible sous la forme de sachets de 4 g contenant des granulés «gastro-résistants» qui permettent au principe actif d'atteindre l'intestin sans être libéré dans l'estomac, diminuant ainsi les effets indésirables dans l'estomac.

La dose recommandée pour les adultes est d'un sachet trois fois par jour. Le traitement est généralement poursuivi pendant 2 ans.

Chez les enfants et les adolescents, la dose quotidienne dépend de leur poids. Ils doivent recevoir au total 150 mg par kilogramme de poids corporel chaque jour, répartis en deux doses. Une cuillère-mesure est utilisée afin de mesurer de faibles doses pour le jeune enfant.

Comment Granupas agit-il?

Le principe actif, le PAS, est un «agent bactériostatique», ce qui signifie qu'il agit en arrêtant la croissance de la bactérie *M. tuberculosis*. Le PAS est similaire à un composé chimique (l'acide para-aminobenzoïque) dont la bactérie se sert pour fabriquer l'acide folique nécessaire à la croissance de nouvelles bactéries. Par son intervention et sa substitution à ce composé chimique dans les processus de fabrication de l'acide folique, l'acide para-aminosalicylique réduit la quantité d'acide folique produit et arrête ou ralentit ainsi la croissance de *M. tuberculosis*.

Quels sont les bénéfices de Granupas démontrés au cours des études?

Le PAS est utilisé depuis de nombreuses années dans l'UE pour le traitement d'association de la tuberculose. Les bénéfices apportés par son association avec d'autres traitements antituberculeux ont été démontrés dans des études publiées présentées par la société, dont deux ont été considérées comme les études principales pour la demande.

La première incluait 166 patients tuberculeux âgés de 15 à 30 ans. Les patients ont été traités pendant 3 mois soit par le PAS ou un autre médicament appelé streptomycine, soit par une association de PAS et de streptomycine, puis ont fait l'objet d'un suivi pendant les 3 mois suivants. À la fin des 6 mois, 87 % des patients sous association thérapeutique présentaient une amélioration de leurs radiographies pulmonaires contre 56 % des patients dans le groupe sous PAS seul. De plus, 33 % des patients sous association thérapeutique présentaient une absence de bactéries détectées dans leurs expectorations (crachats) contre 8 % dans le groupe sous PAS. Le PAS associé à la streptomycine a également contribué à réduire l'émergence d'une résistance à la streptomycine: chez 89 % des patients recevant l'association thérapeutique, les bactéries sont restées sensibles à la streptomycine, ce qui n'a été observé que chez 21 % des patients ayant reçu seulement la streptomycine.

Dans la seconde étude principale incluant 341 patients âgés de plus de 12 ans, le PAS en association avec l'isoniazide a été comparé à l'isoniazide seul. Après 12 mois, 90 % des patients dans le groupe sous association thérapeutique n'avaient pas les bactéries dans leurs expectorations contre 51 % des patients ayant reçu une dose comparable d'isoniazide seul. De plus, l'association PAS-isoniazide a contribué à réduire l'émergence d'une résistance à l'isoniazide: après 1 an, alors que 47 % des patients dans le groupe isoniazide seul présentaient des bactéries résistantes, ce chiffre n'était que de 8 % dans le groupe sous association thérapeutique.

Le demandeur a également fourni des données publiées sur les doses de PAS à utiliser chez les enfants.

Quels sont les risques associés à l'utilisation de Granupas?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Granupas (qui peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10) sont les douleurs abdominales (maux de ventre), les vomissements, la nausée, les ballonnements, la diarrhée et les selles molles, les étourdissements, les troubles de la marche et de l'équilibre, et les réactions cutanées allergiques et l'éruption cutanée. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Granupas, voir la notice.

Granupas ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Pour une liste complète des restrictions, voir la notice.

Pourquoi Granupas est-il approuvé?

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a estimé que les bénéfices de Granupas sont supérieurs à ses risques et a recommandé que l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE soit approuvée.

Le comité a constaté que le principe actif, le PAS, s'est avéré bénéfique en cas d'association avec d'autres médicaments pour traiter la tuberculose et qu'il contribue à réduire l'émergence d'une résistance à d'autres médicaments.

Le PAS a été largement utilisé dans le passé en traitement d'association, mais a été largement abandonné en raison d'effets indésirables sur l'estomac. Le CHMP a relevé que Granupas contient des granulés gastro-résistants, conçus pour permettre au PAS d'atteindre l'intestin sans être libéré dans l'estomac, ce qui permet donc de réduire le risque d'effets indésirables.

Le comité a également relevé que l'Organisation mondiale de la Santé continue à recommander le PAS comme option thérapeutique à utiliser en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la tuberculose multi-résistante.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Granupas?

Un plan de gestion des risques a été élaboré pour s'assurer que Granupas est utilisé d'une manière aussi sûre que possible. Sur la base de ce plan, des informations de sécurité ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice de Granupas, y compris les précautions à observer par les professionnels des soins de santé et les patients.

Autres informations relatives à Granupas

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Para-aminosalicylic acid Lucane le 7 avril 2014. Le médicament a changé de nom pour s'appeler Granupas le 15 mai 2014.

L'EPAR complet et le résumé du plan de gestion des risques relatifs à Granupas sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. Pour plus d'informations sur le traitement par Granupas, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Granupas est disponible sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Dernière mise à jour du présent résumé: 07-2014.