



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Riassunto destinato al pubblico

Granupas¹

acido para-aminosalicilico

Questo è il riassunto della relazione pubblica europea di valutazione (EPAR) per Granupas. Illustra il modo in cui l'Agenzia ha valutato il medicinale arrivando a raccomandarne l'autorizzazione nell'UE e le condizioni d'uso. Non ha lo scopo di fornire consigli pratici sull'utilizzo di Granupas.

Per informazioni pratiche sull'uso di Granupas i pazienti devono leggere il foglio illustrativo oppure consultare il medico o il farmacista.

Che cos'è e per che cosa si usa Granupas?

Granupas è un medicinale antitubercolare contenente il principio attivo acido para-aminosalicilico (PAS). È usato in associazione con altri medicinali nel trattamento di adulti e bambini a partire dai 28 giorni di età affetti da tubercolosi multifarmacoresistente, quando combinazioni terapeutiche senza questo medicinale non possono essere utilizzate, per motivi di resistenza a tali combinazioni o a causa dei loro effetti indesiderati.

Si ha multifarmacoresistenza quando i batteri responsabili della tubercolosi (*Mycobacterium tuberculosis*) sono resistenti a una terapia a base perlomeno di isoniazide e rifampicina, due medicinali standard usati nel trattamento della tubercolosi.

Poiché il numero di pazienti affetti da tubercolosi nell'UE è basso, la malattia è considerata "rara" e Granupas è stato qualificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 17 dicembre 2010.

Come si usa Granupas?

Granupas può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica. È disponibile in bustine da 4 g contenenti granuli "gastroresistenti", che permettono al principio attivo di raggiungere l'intestino senza essere rilasciato nello stomaco, riducendo in tal modo gli effetti indesiderati a carico di quest'organo.

¹ Precedentemente noto come acido para-aminosalicilico Lucane.



La dose raccomandata per gli adulti è di una bustina tre volte al giorno. Il trattamento viene di solito protratto per due anni.

Nei bambini e negli adolescenti la dose giornaliera dipende dal peso. In questi pazienti la dose giornaliera totale raccomandata è di 150 mg per chilogrammo di peso corporeo, suddivisa in due dosi. Per misurare le dosi ridotte da somministrare ai bambini piccoli si usa un misurino calibrato.

Come agisce Granupas?

Il principio attivo, PAS, è un "agente batteriostatico", che agisce bloccando la crescita dei batteri *M. tuberculosis*. Il PAS è simile a una sostanza chimica (acido para-aminobenzoico) che è usata dai batteri per produrre l'acido folico necessario alla crescita di nuovi batteri. Interferendo con tale sostanza e sostituendosi ad essa nei processi di produzione dell'acido folico, l'acido para-aminosalicilico riduce il quantitativo di acido folico prodotto e, in tal modo, interrompe o rallenta la crescita di *M. tuberculosis*.

Quali benefici di Granupas sono stati evidenziati negli studi?

Il PAS è usato da molti anni nell'UE per la terapia di combinazione della tubercolosi. I benefici ottenuti in associazione ad altri trattamenti antitubercolari erano descritti negli studi pubblicati presentati dalla ditta, due dei quali sono stati indicati come studi principali a sostegno della domanda.

Al primo di tali studi hanno partecipato 166 pazienti con tubercolosi, di età compresa tra 15 e 30 anni. I pazienti sono stati sottoposti a un trattamento di tre mesi con PAS o con un altro medicinale, denominato streptomina, oppure con una combinazione di PAS e streptomina, e sono stati successivamente monitorati per altri tre mesi. Al termine dei sei mesi si sono osservati miglioramenti alla radiografia toracica nell'87 % dei pazienti trattati con la combinazione di PAS e streptomina rispetto al 56 % dei pazienti del gruppo trattato con solo PAS. Inoltre il 33 % dei pazienti del gruppo trattato con la combinazione di farmaci non mostrava presenza di batteri tubercolari all'esame dell'espettorato (catarro) rispetto all'8 % registrato nel gruppo trattato con PAS. La combinazione di PAS e streptomina ha altresì contribuito a ridurre la comparsa di resistenza a streptomina: non si è osservata resistenza batterica a streptomina nell'89 % dei pazienti trattati con la combinazione rispetto al 21 % di pazienti trattati con sola streptomina.

Nel secondo studio principale, cui hanno partecipato 341 pazienti di età superiore a 12 anni, la combinazione PAS e isoniazide è stata messa a confronto con una monoterapia a base di isoniazide. Dopo 12 mesi non sono stati trovati batteri all'esame dell'espettorato nel 90 % dei pazienti trattati con la combinazione di medicinali rispetto al 51 % dei pazienti che hanno ricevuto una dose simile di solo isoniazide. Inoltre, la combinazione PAS e isoniazide ha contribuito a ridurre la comparsa di resistenza a isoniazide: a distanza di un anno sono stati riscontrati batteri resistenti nel 47 % dei soggetti del gruppo trattato con solo isoniazide rispetto all'8 % soltanto dei pazienti trattati con la combinazione di farmaci.

Il richiedente ha trasmesso inoltre dati pubblicati sulle dosi di PAS da usare nei bambini.

Quali sono i rischi associati a Granupas?

Gli effetti indesiderati più comuni di Granupas (che possono riguardare fino a 1 persona su 10) sono dolore addominale, vomito, nausea, gonfiore, diarrea e feci molli, capogiri, disturbi dell'andatura e dell'equilibrio, reazioni allergiche cutanee ed eruzione cutanea. Per l'elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Granupas, vedere il foglio illustrativo.

Granupas non deve essere assunto da pazienti con funzione renale gravemente ridotta. Per l'elenco completo delle limitazioni, vedere il foglio illustrativo.

Perché Granupas è approvato?

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha deciso che i benefici di Granupas sono superiori ai rischi e ha raccomandato che ne venisse approvato l'uso nell'UE.

Il comitato ha osservato che il principio attivo, PAS, si è dimostrato efficace se usato in combinazione con altri medicinali nel trattamento della tubercolosi e che contribuisce a ridurre la comparsa di resistenza ad altri farmaci.

In passato il PAS è stato ampiamente usato in terapie di combinazione, ma il suo impiego è stato in larga parte interrotto a causa degli effetti avversi a livello gastrico. Il CHMP ha rilevato che Granupas contiene granuli gastroresistenti, il cui scopo è consentire al PAS di raggiungere l'intestino senza essere rilasciato nello stomaco e ridurre in tal modo i potenziali effetti indesiderati.

Il comitato ha altresì constatato che l'Organizzazione mondiale della sanità continua a raccomandare il PAS come opzione terapeutica da usare in combinazione con altri medicinali nel trattamento della tubercolosi multifarmacoresistente.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Granupas?

È stato elaborato un piano di gestione dei rischi per garantire che Granupas sia usato nel modo più sicuro possibile. In base a tale piano, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo di Granupas sono state aggiunte le informazioni relative alla sicurezza, ivi comprese le opportune precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono prendere.

Altre informazioni su Granupas

Il 7 aprile 2014 la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per l'acido para-aminosalicilico Lucane, valida in tutta l'Unione europea. La denominazione del medicinale è stata cambiata in Granupas il 15 maggio 2014.

Per la versione completa dell'EPAR e il riassunto del piano di gestione dei rischi di Granupas, consultare il sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Per maggiori informazioni sulla terapia con Granupas, leggere il foglio illustrativo (accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista.

Il riassunto del parere del comitato per i medicinali orfani relativo a Granupas è disponibile sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Ultimo aggiornamento di questo riassunto: 07-2014.