



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

EPAR-samenvatting voor het publiek

Granupas¹

para-aminosalicylzuur

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Granupas. Het geeft uitleg over de wijze waarop het Geneesmiddelenbureau het geneesmiddel met het oog op vergunningverlening in de EU en vaststelling van de gebruiksvoorwaarden heeft beoordeeld. Het is niet bedoeld als praktisch advies voor het gebruik van Granupas.

Lees de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor praktische informatie over het gebruik van Granupas.

Wat is Granupas en wanneer wordt het voorgeschreven?

Granupas is een geneesmiddel tegen tuberculose dat de werkzame stof para-aminosalicylzuur (PAS) bevat. Het middel wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van volwassenen en kinderen van 28 dagen of ouder met multiresistente tuberculose wanneer combinaties zonder dit geneesmiddel niet kunnen worden gebruikt omdat de ziekte er resistent voor is of vanwege de bijwerkingen ervan.

Bij multiresistentie zijn de bacteriën die tuberculose veroorzaken (*Mycobacterium tuberculosis*) resistent tegen behandeling met ten minste isoniazide en rifampicine, twee standaardgeneesmiddelen tegen tuberculose.

Aangezien in de EU het aantal patiënten met tuberculose klein is, wordt de ziekte als 'zeldzaam' beschouwd en werd Granupas op 17 december 2010 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen).

¹ Voorheen bekend onder de naam para-aminosalicylzuur Lucane.



Hoe wordt Granupas gebruikt?

Granupas is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar. Het middel is verkrijgbaar in de vorm van zakjes met 4 g 'maagsapersistent' granulaat dat ervoor zorgt dat de werkzame stof de darmen bereikt zonder in de maag vrij te komen, wat minder bijwerkingen in de maag geeft.

De aanbevolen dosis voor volwassenen is driemaal daags één zakje. De behandeling wordt doorgaans gedurende 2 jaar voortgezet.

Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is de dagelijkse dosis afhankelijk van hun gewicht. Ze moeten elke dag in totaal 150 mg per kilogram lichaamsgewicht toegediend krijgen, verdeeld over twee doses. Er wordt een doseerlepel gebruikt om kleine doses voor jonge kinderen af te meten.

Hoe werkt Granupas?

De werkzame stof, PAS, is een 'bacteriostatisch middel', wat betekent dat het werkt door de groei van *M. tuberculosis*-bacteriën te stoppen. PAS lijkt op een chemische verbinding (para-aminobenzoëzuur) waaruit de bacteriën foliumzuur maken, een stof die nieuwe bacteriën nodig hebben om te groeien. Door in te werken op en de plaats in te nemen van deze chemische verbinding in de processen waarbij foliumzuur wordt aangemaakt, vermindert para-aminosalicylzuur de hoeveelheid geproduceerd foliumzuur en stopt of vertraagt het zo de groei van *M. tuberculosis*.

Welke voordelen bleek Granupas tijdens de studies te hebben?

PAS wordt in de EU al jarenlang gebruikt voor de combinatiebehandeling van tuberculose. De voordelen in combinatie met andere tuberculosebehandelingen werden aangetoond in door de firma verstrekte gepubliceerde onderzoeken. Twee daarvan werden beschouwd als de hoofdonderzoeken voor de aanvraag.

Aan het eerste werd deelgenomen door 166 patiënten met tuberculose in de leeftijd van 15 tot 30 jaar. De patiënten werden drie maanden behandeld met PAS of een ander geneesmiddel met de naam streptomycine of met een combinatie van PAS en streptomycine, en werden daarna nog drie maanden gevolgd. Na afloop van de zes maanden was bij 87% van de patiënten die werden behandeld met de combinatie sprake van verbeteringen in de röntgenfoto van de borstkas, tegen 56% van de patiënten in de groep die alleen PAS kreeg. Bovendien werd bij 33% van de patiënten in de combinatiegroep geen bacteriën gedetecteerd in hun flegma (slijm), tegen 8% in de PAS-groep. PAS in combinatie met streptomycine hielp ook het ontstaan van resistentie tegen streptomycine te verminderen: bij 89% van de patiënten die de combinatie kregen, bleven de bacteriën gevoelig voor streptomycine, tegen 21% van de patiënten aan wie alleen streptomycine werd gegeven.

In het tweede hoofdonderzoek met 341 patiënten ouder dan 12 jaar werd PAS in combinatie met isoniazide vergeleken met alleen isoniazide. Na twaalf maanden waren bij 90% van de patiënten in de combinatiegroep geen bacteriën in het flegma aanwezig, tegen 51% van de patiënten die alleen een vergelijkbare dosis isoniazide kregen. Daarnaast hielp de combinatie PAS-isoniazide het ontstaan van resistentie tegen isoniazide verminderen: na een jaar had 47% van de patiënten in de groep met alleen isoniazide resistente bacteriën, terwijl dit slechts 8% was in de combinatiegroep.

De aanvrager verstrekte ook gepubliceerde gegevens over de te gebruiken doses van PAS bij kinderen.

Welke risico's houdt het gebruik van Granupas in?

De meest voorkomende bijwerkingen van Granupas (die bij maximaal 1 op de 10 personen kunnen optreden) zijn buikpijn, braken, misselijkheid, opgezetten buik, diarree en zachte ontlasting,

draaierigheid, loop- en evenwichtsstoornis en allergische huidreacties en huiduitslag. Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen van Granupas.

Granupas mag niet worden ingenomen door patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Zie de bijsluiter voor de volledige beschrijving van de beperkende voorwaarden.

Waarom is Granupas goedgekeurd?

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Granupas groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd Granupas voor gebruik in de EU goed te keuren.

Het Comité merkte op dat is aangetoond dat de werkzame stof, PAS, een gunstige werking heeft bij gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose en dat het middel het ontstaan van resistentie tegen andere geneesmiddelen helpt verminderen.

PAS werd in het verleden veel gebruikt voor combinatiebehandeling, maar werd vaak stopgezet vanwege bijwerkingen op de maag. Het CHMP merkte op dat Granupas maagsapresistent granulaat bevat, waardoor PAS de darmen kan bereiken zonder in de maag vrij te komen en de kans op bijwerkingen wordt verlaagd.

Het Comité merkte ook op dat de Wereldgezondheidsorganisatie PAS blijft aanbevelen als mogelijkheid voor gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van multiresistente tuberculose.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Granupas te waarborgen?

Om een zo veilig mogelijk gebruik van Granupas te waarborgen, is een risicobeheerplan opgesteld. Op basis van dit plan is in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van Granupas veiligheidsinformatie opgenomen, onder andere over de gepaste voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten moeten nemen.

Overige informatie over Granupas

De Europese Commissie heeft op 7 april 2014 een in de hele Europese Unie geldige vergunning voor het in de handel brengen van para-aminosalicylzuur Lucane verleend. Op 15 mei 2014 werd de naam van het geneesmiddel veranderd in Granupas.

Het volledige EPAR en de samenvatting van het risicobeheerplan voor Granupas zijn te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/European_public_assessment_reports. Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Granupas.

De samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Granupas is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/Rare_disease_designation.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 07-2014.