

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GRANUPAS 4 g, granulat dojelitowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 4 g kwasu paraaminosalicylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat dojelitowy

Drobny granulat barwy prawie białej/jasnobrazowej o średnicy około 1,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

GRANUPAS jest wskazany do stosowania w odpowiednim leczeniu skojarzonym gruźlicy wielolekoopornej u osób dorosłych i dzieci w wieku od 28 dni, gdy z powodu oporności lub tolerancji niemożliwe jest opracowanie innego skutecznego schematu leczenia (patrz punkt 4.4).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

4 g (jedna saszetka) trzy razy na dobę.

Zalecany schemat dawkowania to 4 g co 8 godzin. GRANUPAS można przyjmować z jedzeniem. Maksymalna dobową dawkę leku wynosi 12 g. Leczenie trwa zazwyczaj 24 miesiące.

Odczulanie

Odczulanie można przeprowadzić, rozpoczynając od podania 10 mg kwasu paraaminosalicylowego (PAS) w pojedynczej dawce. Dawkę tę podwaja się co 2 dni aż do osiągnięcia dawki całkowitej wynoszącej 1 gram, po czym dawkę dzieli się według zwykłego schematu podawania leku. W przypadku wystąpienia łagodnie podwyższonej temperatury ciała lub reakcji skórnej należy cofnąć podnoszenie dawki o jeden poziom lub wstrzymać podnoszenie dawki na okres jednego cyklu. Reakcje po podaniu dawki całkowitej wynoszącej 1,5 g występują rzadko.

Dzieci i młodzież

Brak jest pewności odnośnie optymalnego schematu dawkowania. Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na brak znaczącej różnicy między dorosłymi a dziećmi.

W przypadku niemowląt, dzieci i młodzieży dawkowanie dostosowuje się do masy ciała pacjenta, dzieląc dawkę wynoszącą 150 mg/kg na dobę na dwie porcje. Do opakowania dołączono łyżkę dozującą służącą do odmierzania dawek poniżej 4 g dla małych dzieci.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego GRANUPAS u noworodków (brak dostępnych danych).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zawartość saszetki należy wsypać do szklanki soku pomarańczowego lub pomidorowego. Granulat nie ulegnie rozpuszczeniu, jednak zamieszanie soku w szklance umożliwi ich ponowne zawieszenie, jeśli opadną na dno. Przygotowany płyn należy natychmiast wypić, upewniając się, że w szklance nie pozostały granulki. Wszelkie pozostałości granulatu znajdujące się na dnie szklanki należy natychmiast połknąć po dodaniu do nich niewielkiej ilości płynu. Niższe dawki przeznaczone dla dzieci należy odmierzać za pomocą łyżki dozującej i podawać, posypując lekiem mus jabłkowy lub jogurt.

Produkt leczniczy należy połknąć bezpośrednio po wymieszaniu z sokiem pomarańczowym, pomidorowym, musem jabłkowym lub jogurtem, gdy granulki są jeszcze nienaruszone.

Granulek nie należy rozgniatać ani żuć, ponieważ powoduje to naruszenie powłoki odpornej na działanie soków trawiennych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka choroba nerek. Kwasu paraaminosalicylowego nie powinni przyjmować pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z ciężką chorobą nerek następuje nagromadzenie nieaktywnego metabolitu acetylowego kwasu paraaminosalicylowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenie czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego

Ponieważ wydalanie metabolitów kwasu paraaminosalicylowego odbywa się głównie drogą filtracji kłębuszkowej, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.3).

Choroba wrzodowa żołądka

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwasu paraaminosalicylowego u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka.

Zaburzenie czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwasu paraaminosalicylowego u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Toksyczność względem wątroby

Kwas paraaminosalicylowy może wywołać zapalenie wątroby. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia i obejmują wysypkę stanowiącą najczęstsze działanie niepożądane, a następnie gorączkę oraz, rzadziej, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, takie jak jadłowstręt, nudności lub biegunka. W takim przypadku należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Reakcje nadwrażliwości

Pacjenta należy ściśle monitorować w trakcie pierwszych trzech miesięcy leczenia, a w przypadku wystąpienia pierwszych objawów nadwrażliwości, takich jak wysypka, gorączka lub inne objawy wskazujące na nietolerancję, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Patrz punkt 4.2, gdzie zawarto informacje dotyczące dostosowania dawkowania w odczulaniu.

Niedoczynność tarczycy u pacjentów zakażonych równocześnie wirusem HIV

Kwas paraaminosalicylowy może być związany ze zwiększonym ryzykiem niedoczynności tarczycy u pacjentów zakażonych równocześnie wirusem HIV. U pacjentów zakażonych równocześnie wirusem HIV należy monitorować czynność tarczycy przed rozpoczęciem leczenia i systematycznie podczas leczenia, zwłaszcza gdy kwas paraaminosalicylowy podaje się równocześnie z etionamidem/protionamidem.

Pacjentów należy poinformować, że w stolcu mogą znajdować się szkielety granulek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wyniki badań z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, co następuje:

Witamina B12

Kwas paraaminosalicylowy może zmniejszać wchłanianie witaminy B12, której ubytek skutkuje powstaniem klinicznie istotnych nieprawidłowości dotyczących erytrocytów. U pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż miesiąc należy rozważyć podawanie witaminy B12.

Digoksyna

Kwas paraaminosalicylowy może obniżać wchłanianie digoksyny w układzie pokarmowym przez hamowanie funkcji wchłaniania komórek jelitowych. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy krwi u pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone.

Etionamid

Jednoczesne podawanie kwasu paraaminosalicylowego i etionamidu może nasilić działania niepożądane kwasu paraaminosalicylowego, głównie reakcje ze strony przewodu pokarmowego takie jak żółtaczka, zapalenie wątroby, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha lub jadłowstręt. W przypadku nasilenia tych reakcji należy zaprzestać podawania etionamidu.

Difenylhydramina

Ten produkt leczniczy zmniejsza wchłanianie kwasu paraaminosalicylowego w układzie pokarmowym, tak więc nie należy tych leków podawać jednocześnie.

Leki przeciwretrowirusowe

W badaniu interakcji między lekami u zdrowych ochotników stosujących formułę zawierającą kwas paraaminosalicylowy wapnia (PAS-Ca), ekspozycja na tenofowir zmniejszyła się około 3-krotnie w przypadku jednoczesnego podawania z wielokrotnymi dawkami 4000 mg PAS-Ca, w porównaniu z podawaniem samego tenofowiru. Mechanizm tej interakcji jest nieznany. Nie są dostępne żadne dane dotyczące interakcji klinicznych, które pozwoliłyby określić znaczenie tej interakcji dla obecnej formuły PAS, ale należy zwrócić uwagę na potencjalne ryzyko zmniejszenia skuteczności tenofowiru przy podawaniu jednoczesnym z kwasem paraaminosalicylowym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kwasu paraaminosalicylowego u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy GRANUPAS nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji.

Zgłoszenia z piśmiennictwa dotyczące stosowania kwasu paraaminosalicylowego u kobiet w ciąży zawsze zawierają informacje dotyczące jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych. Ze względu na brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania kwasu paraaminosalicylowego u ludzi, kwas paraaminosalicylowy należy podawać kobietom w ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby.

Karmienie piersią

Kwas paraaminosalicylowy przenika do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu kwasu paraaminosalicylowego na noworodki/niemowlęta.

Produkt leczniczy GRANUPAS nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych dowodów na wpływ kwasu paraaminosalicylowego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwas paraaminosalicylowy wywiera znikomy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły układu pokarmowego. Skórne reakcje nadwrażliwości oraz działania niepożądane ze strony układu nerwowego również były częste.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wszystkie działania niepożądane zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcji niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najlżejszych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo rzadko	Małopłytkowość, plamica, leukopenia, niedokrwistość, methemoglobinemia, agranulocytoza
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Rzadko	Niedoczynność tarczycy*
	Bardzo rzadko	Hipoglikemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo rzadko	Ból ścięgien, ból głowy, zaburzenia widzenia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy
	Często	Zawroty głowy, zespół przedsionkowy

<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Ból brzucha, wymioty, nudności, wzdęcia, biegunka, luźne stolce
	Niezbyt często	Jadłowstręt
	Rzadko	Zespół złego wchłaniania*, choroba wrzodowa żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, żółtaczka, metaliczny smak w ustach
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Nieznana	Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Skórne reakcje nadwrażliwości, wysypka skórna
	Rzadko	Pokrzywka
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko	Krystaluria (obecność kryształów w moczu)
<i>Badania diagnostyczne</i>	Bardzo rzadko	Obniżony poziom protrombiny, rozpad komórek wątroby. Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej i aminotransferaz we krwi, spadek masy ciała

*patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy u pacjentów zakażonych równocześnie wirusem HIV jest zjawiskiem bardzo częstym, występującym u $\geq 1/10$ pacjentów, zwłaszcza gdy kwas paraaminosalicylowy podaje się równocześnie z etionamidem/protionamidem.

Zespół złego wchłaniania

U pacjentów przyjmujących kwas paraaminosalicylowy może wystąpić zespół złego wchłaniania, jednak nie jest on zazwyczaj pełnoobjawowy. Zespół pełnoobjawowy obejmuje biegunkę tłuszczową, nieprawidłowy obraz jelita cienkiego w badaniach rentgenowskich, zanik kosmków, obniżone stężenie cholesterolu, zmniejszone wchłanianie D-ksylozy i żelaza. Wchłanianie triglicerydów zawsze pozostaje w normie.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania u ludzi. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta pod względem występowania jakichkolwiek objawów działań niepożądanych oraz natychmiastowe wprowadzanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpłatkowe, leki stosowane w leczeniu gruźlicy, kod ATC: J04AA01

Mechanizm działania

Kwas aminosalicylowy wykazuje działanie bakteriostatyczne względem *Mycobacterium tuberculosis*. Hamuje on powstawanie bakteryjnej oporności na streptomycynę i izoniazyd.

Mechanizm działania kwasu paraaminosalicylowego przypomina mechanizm działania sulfonamidów i polega na konkurencji z kwasem paraaminobenzoowym (PABA) o przyłączenie syntazy dihydropterianu (DHP), enzymu kluczowego w biosyntezie folianów. Wydaje się jednak, że kwas paraaminosalicylowy jest słabym inhibitorem DHP *in vitro*, zatem możliwe, że ma on inny cel.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

GRANUPAS jest preparatem dojelitowym, co oznacza, że odporna na działanie kwasu powłoka granulek chroni je przed rozkładem w żołądku, w związku z czym zapobiega powstawaniu metaaminofenolu (znanej hepatotoksyny). Drobną granulację opracowano w celu uniknięcia ograniczeń podczas opróżniania żołądka, dotyczących dużych cząstek. W środowisku obojętnym, jakie występuje w jelicie cienkim lub w pokarmie o odczynie obojętnym, odporna na działanie kwasu powłoka rozpuszcza się w ciągu jednej minuty.

Podczas podawania granulatu należy zachować ostrożność, aby ochronić odporną na działanie kwasu powłokę poprzez podawanie dawki granulatu w kwaśnym pożywieniu.

Ponieważ granulki są chronione za pomocą powłoki dojelitowej, wchłanianie rozpoczyna się dopiero po opuszczeniu żołądka. Miękkie szkielety granulek nie rozpuszczają się i mogą być obecne w stolcu.

W badaniu farmakokinetyki pojedynczej dawki (4 gramy) u zdrowych dorosłych ochotników (N=11) czas początkowy do osiągnięcia stężenia kwasu paraaminosalicylowego w surowicy 2 µg/ml wynosił 2 godziny, wahając się od 45 minut do 24 godzin. Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia stężenia maksymalnego wynosiła 6 godzin, a poszczególne wartości wahały się od 1,5 godziny do 24 godzin. Średnie stężenie maksymalne wynosiło 20 µg/ml, wahając się od 9 µg/ml do 35 µg/ml: stężenie wynoszące 2 µg/ml utrzymywało się średnio przez 8 godzin, wahając się od 5 do 9,5 godz., a stężenie wynoszące 1 µg/ml utrzymywało się średnio przez 8,8 godz., wahając się od 6 do 11,5 godz.

Dystrybucja

Kwas paraaminosalicylowy podlega dystrybucji do różnych tkanek i płynów ustrojowych, w tym do płuc, nerek, wątroby oraz płynu otrzewnowego. Stężenia w płynie opłucnowym oraz w płynie maziowym są w przybliżeniu równe stężeniu w osoczu. Nie przenika przez barierę krew-mózg, o ile u pacjenta nie występuje zapalenie opon, w przebiegu którego stężenie kwasu paraaminosalicylowego w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi od około 10 do 50% stężenia w osoczu. Nie wiadomo, czy przenika przez łożysko. Niewielkie ilości przenikają do mleka i żółci.

Wiązanie z białkami osocza wynosi od około 50 do 60%, farmakokinetyczna dystrybucja ma okres półtrwania 0,94 godziny, a objętość dystrybucji 1,001 l/kg.

Metabolizm

W wątrobie kwas paraaminosalicylowy jest acetylowany i przekształcany w nieaktywny metabolit, kwas N-acetylo-paraaminosalicylowy, który nie wykazuje działania bakteriostatycznego. Okres półtrwania tego związku w osoczu wynosi około 1 godziny, a stężenie nie ulega znacznym zmianom u

osób z zaburzeniami czynności wątroby. Stężenie metabolitu może być zwiększone u osób z niewydolnością nerek.

Główne metabolity PAS powstają przez sprzęganie z glicyną – do kwasu p-aminosalicylowego (PASU) (do 25% dawki), oraz z resztą acetylową – do kwasu N-acetylo-paraaminosalicylowego (Ac-PAS) (do 70% dawki). Łącznie stanowią one ponad 90% wszystkich metabolitów kwasu paraaminosalicylowego wykrywanych w moczu.

Eliminacja

W badaniu z użyciem pojedynczej dawki leku okres półtrwania w osoczu kwasu paraaminosalicylowego podanego w postaci produktu leczniczego GRANUPAS wynosił $1,62 \pm 0,85$ h.

Wydalanie kwasu paraaminosalicylowego i jego metabolitów odbywa się w drodze filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego. Łączna ilość wydalonego kwasu paraaminosalicylowego po 24 godzinach wynosi 84% dawki doustnej wynoszącej 4 g, w tym 21% w postaci kwasu paraaminosalicylowego i 63% w postaci acetylowanej. Proces acetylacji nie jest uwarunkowany genetycznie, jak w przypadku izoniazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane uzyskane w badaniach dotyczących rozwoju zarodkowego i płodowego u szczurów, podczas których zwierzętom podawano aminosalicylan sodu (od 3,85 do 385 mg/kg) są ograniczone. Wady rozwojowe kości obserwowano tylko po podaniu dawki wynoszącej 77 mg/kg, natomiast po podaniu pozostałych dawek zaobserwowano przyrost masy ciała płodów. Zaobserwowano również inne wady rozwojowe, jednak nie poznano ich prawdziwego charakteru. Brak zależności odpowiedzi od dawki wskazuje, że wyniki te nie mają znaczenia klinicznego, należy jednak zauważyć, że zaobserwowano je po podaniu dawek niższych niż proponowane klinicznie. Aminosalicylan sodu nie wpływał na rozwój zarodka i płodu u królików, jednak badane dawki były niższe od proponowanych klinicznie.

Sól sodowa kwasu aminosalicylowego nie wykazywała również działania mutagennego w teście Amesa z użyciem szczepu TA 100. W hodowlach *in vitro* ludzkich limfocytów nie obserwowano działań klastogennych obejmujących pęknięcia achromatynowe, chromatydowe oraz izochromatynowe ani translokacji chromatydowych po podaniu dawek wynoszących 153 µg/ml lub 600 µg/ml, jednak po podaniu dawek wynoszących 1500 µg/ml oraz 3000 µg/ml wystąpił zależny od dawki wzrost liczby aberracji chromatydowych. Badano genotoksyczność kwasu paraaminosalicylowego *in vivo* (test mikrojądrowy). Wyniki wskazują, że kwas paraaminosalicylowy nie powoduje działań klastogennych u myszy, którym podawano dawki nietoksyczne (badanie po 24 godzinach od podania 2 dobowych dawek od 312,5 do 1250 mg/kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna
Dibutyłu sebacynian
Metakrylowego kwasu — etylu akrylanu kopolimeru (1:1) dyspersja 30%
Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Saszetki można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C do 24 godzin po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki z papieru / polietylenu o niskiej gęstości / folii aluminiowej / podłoża / polietylenu o niskiej gęstości.

Wielkość opakowania: 30 saszetek. Do opakowania dołączono kalibrowaną łyżkę miarową.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie używać saszetek, jeśli są spęczniałe lub jeśli granulat stracił swój jasnobrązowy kolor i przybrał barwę ciemnobrązową lub fioletową.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/896/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 kwietnia 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Brak

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Brak

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

GRANUPAS 4 g, granulat dojelitowy
kwas paraaminosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 4 g kwasu paraaminosalicylowego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat dojelitowy
30 saszetek
Kalibrowana łyżka miarowa

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Granulek nie należy rozgniatać ani żuć.
Ostrzeżenie: nie stosować leku, jeśli saszetka jest napęczniała lub jeśli granulat stracił swój jasnobrązowy kolor i przybrał barwę ciemnobrązową lub fioletową.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/896/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GRANUPAS 4 g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GRANUPAS 4g, granulat dojelitowy
Kwas paraaminosalicylowy
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Granulek nie należy rozgniatać ani żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4 g

6. INNE

Ostrzeżenie: nie stosować leku, jeśli saszetka jest spęczniała lub jeśli granulat stracił swój jasnobrązowy kolor i przybrał barwę ciemnobrązową lub fioletową.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

GRANUPAS 4 g, granulat dojelitowy kwas paraaminosalicylowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią działania niepożądane, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dotyczy to również działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GRANUPAS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku GRANUPAS
3. Jak przyjmować lek GRANUPAS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GRANUPAS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GRANUPAS i w jakim celu się go stosuje

Lek GRANUPAS zawiera kwas paraaminosalicylowy stosowany w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku od 28 dni z oporną gruźlicą w przypadku oporności na inne leki lub ich nietolerancji.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku GRANUPAS

Kiedy nie przyjmować leku GRANUPAS:

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas paraaminosalicylowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek.

W przypadku wątpliwości przed zażyciem leku GRANUPAS należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku GRANUPAS należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą

- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby lub choroba nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego;
- jeśli u pacjenta występuje choroba wrzodowa żołądka;
- jeśli pacjent jest zakażony wirusem HIV.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania leku GRANUPAS u noworodków (w wieku poniżej 28 dni).

Lek GRANUPAS a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych poniżej:

- leki przeciwgruźlicze lub etionamid (inne leki przeciw gruźlicy),
- witamina B12,
- digoksyna (stosowana w leczeniu chorób serca),
- difenylhydramina (stosowana w leczeniu reakcji alergicznych),
- Tenofovir (na HIV/wirusowe zapalenie wątroby typu B).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- GRANUPAS można stosować w ciąży wyłącznie na polecenie lekarza.

Podczas stosowania leku GRANUPAS nie należy karmić piersią. Niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby GRANUPAS wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jeśli pacjent zaobserwuje takie działanie, powinien poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

3. Jak przyjmować lek GRANUPAS

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Osoby dorosłe

Zalecana dawka dla osób dorosłych to 1 saszetka trzy razy na dobę, przyjmowana według schematu 1 saszetka co 8 godzin. Lekarz może uznać za konieczne rozpoczęcie leczenia od niższej dawki w celu uniknięcia możliwych działań niepożądanych.

Nie należy przyjmować więcej niż 3 saszetek na dobę. Leczenie trwa zazwyczaj dwa lata (24 miesiące).

- Zawartość saszetki należy dodać do soku pomidorowego lub pomarańczowego.
- Przygotowany napój należy natychmiast wypić.
- Jeżeli w szklance pozostaną granulki, należy do nich dodać niewielką ilość soku i natychmiast wypić.

Stosowanie u niemowląt, dzieci i młodzieży

Dawki przeznaczone dla niemowląt, dzieci i nastolatków oblicza lekarz na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecana całkowita dawka dobową wynosi 150 mg na każdy kg masy ciała. Dawkę dobową dzieli się na dwie dawki rozłożone w ciągu dnia.

- W celu odmierzenia dawki należy użyć łyżki dołączonej do leku.
- Odmierzanie dawki:
 - linie na łyżce wskazują ilość (podaną w miligramach kwasu paraaminosalicylowego). Należy przyjmować prawidłową ilość leku, zgodnie z zaleceniem lekarza;
 - nasypać granulaty bezpośrednio na łyżkę;
 - stuknąć łyżką o blat stołu jeden raz w celu wyrównania poziomu granulatu i uzupełnić w razie konieczności;
- posypać granulatem mus jabłkowy lub jogurt;
- natychmiast podać dziecku.

Przyjmowanie tego leku

- Granulek nie należy rozgniatć ani żuć. Należy połykać granulki w całości. To ważne, aby nie rozpuszczać, nie zgniatać ani nie żuć granulek, ponieważ mogą wchłonać się nieprawidłowo oraz spowodować ból lub krwawienie żołądka.
- Nie należy stosować saszetki, jeśli jest napęczniała lub jeśli granulat stracił swój jasnobrązowy kolor.

- Granulki mogą pojawić się w stolcu, jest to normalne zjawisko.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku GRANUPAS

Należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia dawki leku GRANUPAS

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy odczekać i przyjąć jak zwykle kolejną dawkę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie pierwszych 3 miesięcy stosowania leku GRANUPAS należy zwracać uwagę na wszelkie objawy reakcji alergicznej (np. wykwity skórne, swędzące krostki na skórze, swędząca wysypka, łzawienie lub swędzenie oczu lub zapchany nos), albo zapalenia wątroby (np. gorączka, przemęczenie, ciemny mocz, jasny stolec, ból brzucha, żółte zabarwienie skóry i oczu). W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 100 osób):

- oszołomienie, ból brzucha,
- wymioty,
- nudności,
- wzdęcia,
- biegunka,
- luźne stolce,
- zaczerwienienie skóry lub wysypka,
- zaburzenia chodu i równowagi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 1000 osób):

- utrata apetytu (jadłowstręt)

Rzadkie działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 000 osób):

- choroby tarczycy*,
- obniżona zdolność wchłaniania substancji odżywczych znajdujących się w pożywieniu,
- choroba wrzodowa,
- krwawienie z jelita,
- zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka),
- metaliczny
w ustach,
- swędząca wysypka.

posmak

(*) U pacjentów zakażonych równocześnie wirusem HIV mogą wystąpić choroby tarczycy, a w szczególności niedoczynność tarczycy lub niska zawartość hormonów tarczycy, co jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, występującym częściej niż u 1 pacjenta na 10. Wskazane jest regularne monitorowanie czynności tarczycy u wszystkich pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Bardzo rzadkie działanie niepożądane (mogące wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- zmniejszenie liczby płytek krwi,
- czerwone plamy na skórze,
- zmniejszenie liczby białych krwinek,
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek,

- zmniejszenie zdolności czerwonych krwinek do uwalniania tlenu,
- niskie stężenie cukru we krwi,
- ból ścięgien,
- ból głowy,
- zaburzenia widzenia,
- uszkodzenie nerwów w dłoniach i stopach,
- zawroty głowy,
- obecność kryształów w moczu.
- wydłużenie czasu krwawienia,
- uszkodzenie komórek wątroby,
- podwyższone stężenie enzymów wątrobowych,
- spadek masy ciała,

Nieznane działania niepożądane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią działania niepożądane, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dotyczy to również działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania zgodnie z listą w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GRANUPAS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Saszetki można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C do 24 godzin po otwarciu.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że saszetki są spęczniałe lub jeśli granulat przybrał kolor ciemnobrązowy lub fioletowy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GRANUPAS

Substancją czynną leku jest kwas paraaminosalicylowy.

Każda saszetka granulek dojelitowych zawiera 4 g kwasu paraaminosalicylowego.

Pozostałe składniki to krzemionka koloidalna, sebacynian dibutyłu, kwas metakrylowy – kopolimer akrylanu etylu (1:1) dyspersja 30%, hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, talk.

Jak wygląda lek GRANUPAS i co zawiera opakowanie

Lek ten ma postać jasnobrązowych, dojelitowych granulek znajdujących się w saszetkach.

Każde pudełko zawiera 30 saszetek. Do opakowania dołączono kalibrowaną łyżkę miarową.

Podmiot odpowiedzialny

Eurocept International BV

Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandia

Wytwórca

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Deutschland

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Eesti

FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Lietuva

FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.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

Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge

FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Österreich

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Polska

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

info@lucanepharma.com**Ireland**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Ísland**

FrostPharma AB

Sími: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Italia**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Κύπρος**

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Latvija**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Portugal**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**România**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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**

FrostPharma AB

Puh/Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Sverige**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**United Kingdom**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

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

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.