

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GRANUPAS 4 g granule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține acid para-aminosalicilic 4 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule gastrorezistente

Granulele sunt de dimensiuni mici, de culoare albicioasă/maro deschis, cu diametrul de aproximativ 1,5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

GRANUPAS este indicat pentru a fi utilizat ca parte a unei scheme de tratament combinat adecvate pentru tuberculoza rezistentă la mai multe medicamente la pacienți adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 28 de zile și mai mari atunci când nu poate fi constituită o altă schemă de tratament din motive de rezistență sau de tolerabilitate.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

4 g (un plic) de trei ori pe zi.

Schema de tratament recomandată este de 4 g la fiecare 8. GRANUPAS poate fi luat cu alimente.

Doza zilnică maximă este de 12 g. Durata obișnuită a tratamentului este de 24 de luni.

Desensibilizare

Desensibilizarea se poate realiza prin începerea cu o doză de acid para-aminosalicilic (PAS) 10 mg administrată ca doză unică. Doza se dublează din două în două zile până la atingerea cantității de 1 gram, după care doza este divizată pentru a urma schema de administrare obișnuită. Dacă se produce o ușoară creștere a temperaturii sau apar reacții alergice, creșterea dozei trebuie redusă cu un nivel sau amânată pe perioada unui interval de administrare. Reacțiile sunt rare după o doză totală de 1,5 g.

Copii și adolescenți

Doza optimă la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Datele farmacocinetice limitate nu sugerează diferențe semnificative între adulți și copii.

Pentru sugari, copii și adolescenți, doza va fi adaptată la greutatea pacientului la 150 mg/kg/zi, divizată în două prize. Este furnizată o linguriță pentru dozare în vederea măsurării dozelor mici, de 4 g, pentru copiii mici.

Siguranța și eficacitatea administrării GRANUPAS la nou-născuți nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Conținutul unui plic trebuie adăugat într-un pahar cu suc de portocale sau de roșii. Acesta nu se va dizolva, însă amestecarea sucului în pahar va readuce granulele în suspensie în cazul în care acestea se depun pe fundul paharului. Conținutul trebuie băut dintr-o dată, asigurându-se că nu rămân granule în pahar. Orice granule rămase pe fundul paharului trebuie înghițite imediat prin adăugarea unei cantități mici de lichid. La copii, dozele mai mici trebuie măsurate cu ajutorul linguriței de dozare și administrate prin presărare pe piure de mere sau iaurt.

Medicamentul trebuie înghițit imediat după ce este amestecat cu suc de portocale, suc de roșii, piureul de mere sau cu iaurtul, în timp ce granulele sunt intacte.

Granulele nu trebuie sfărâmate sau mestecate, deoarece aceasta va duce la deteriorarea stratului gastrorezistent.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă. acidul para-aminosalicilic nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală severă. Acești pacienți vor acumula metabolitul acetil inactiv al acidului para-aminosalicilic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală ușoară până la moderată

Dat fiind faptul că metaboliții acidului para-aminosalicilic sunt eliminați în mare măsură prin filtrare glomerulară, se impune atenție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi și punctul 4.3).

Ulcer gastric

Acidul para-aminosalicilic trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu ulcer gastro-duodenal.

Insuficiență hepatică

Acidul para-aminosalicilic trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

Toxicitate hepatică

Acidul para-aminosalicilic poate produce hepatită. Primele simptome apar de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului, reacția adversă cea mai frecventă fiind erupția cutanată tranzitorie urmată de febră și, mult mai rar, de tulburări gastrointestinale cum sunt anorexia, greața sau diareea. În această situație, tratamentul trebuie oprit imediat.

Hipersensibilitate

Pacientul trebuie monitorizat cu atenție în primele trei luni de tratament, iar tratamentul trebuie întrerupt imediat la primele semne de erupție cutanată tranzitorie, febră sau alte semne premonitorii de intoleranță.

Vezi pct. 4.2 pentru ajustările dozei în vederea desensibilizării.

Hipotiroidism la pacienții coinfectați cu HIV

Acidul para-aminosalicilic poate fi asociat cu un risc crescut de hipotiroidism la pacienții coinfectați cu HIV. Funcția tiroidei trebuie monitorizată la pacienții coinfectați cu HIV înainte de a începe tratamentul și periodic în timpul tratamentului, mai ales atunci când acidul para-aminosalicilic este administrat împreună cu etionamidă/protionamidă.

Pacienții trebuie informați că este posibil ca structura granulelor să fie observată în materiile fecale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Rezultatele din literatura de specialitate sugerează următoarele:

Vitamina B12

Absorbția vitaminei B12 poate fi redusă de acidul para-aminosalicilic cu apariția de anomalii eritrocitare semnificative din punct de vedere clinic după depleție; pentru pacienții aflați sub tratament de mai mult de o lună trebuie luată în considerare menținerea vitaminei B12.

Digoxină

Acidul para-aminosalicilic poate reduce absorbția gastrointestinală a digoxinei, prin inhibarea funcției de absorbție a celulelor intestinale. Concentrația digoxinei serice trebuie monitorizată la pacienții aflați sub tratament concomitent.

Etionamidă

Administrarea concomitentă a acidului para-aminosalicilic și a etionamidei poate intensifica reacțiile adverse ale acidului para-aminosalicilic, în special efectele gastrointestinale, inclusiv icterul, hepatita, greața, vărsăturile, diareea, durerea abdominală sau anorexia. În cazul în care aceste efecte sunt semnificative, tratamentul cu etionamidă trebuie întrerupt.

Difenilhidramină

Acest medicament reduce absorbția gastrointestinală a acidului para-aminosalicilic și nu trebuie administrat concomitent.

Antiretrovirale

Într-un studiu de interacțiune medicament-medicament la subiecți sănătoși cu formularea de acid paraaminosalicilic de calciu (PAS-Ca), expunerea la tenofovir a scăzut de aproximativ 3 ori la administrarea concomitentă cu doze multiple de 4000 mg PAS-Ca comparativ cu administrarea tenofovirusului în monoterapie. Mecanismul din spatele acestei interacțiuni nu este cunoscut. Nu sunt disponibile date clinice privind interacțiunile pentru a determina relevanța acestei interacțiuni pentru formularea actuală de PAS, dar trebuie acordată atenție riscului potențial de scădere a eficacității tenofovirusului la administrarea concomitent cu acid paraaminosalicilic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea acidului para-aminosalicilic la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat unele efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

GRANUPAS nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Raportările din literatura de specialitate privind acidul para-aminosalicilic la femeile gravide au informat întotdeauna despre administrarea concomitentă a altor medicamente. Deoarece nu există studii adecvate și bine controlate privind acidul para-aminosalicilic la om, acid para-aminosalicilic trebuie administrat la femeile gravide numai dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Acidul para-aminosalicilic se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele acidul para-aminosalicilic asupra nou-născuților/sugarilor.

GRANUPAS nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile dovezi privind efectul acidului para-aminosalicilic asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acidul para-aminosalicilic are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost legate de sistemul gastrointestinal. De asemenea, au fost frecvente reacțiile de hipersensibilitate cutanată, precum și reacțiile adverse legate de sistemul nervos.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate toate reacțiile adverse, clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte rare	Trombocitopenie, purpură, leucopenie, anemie, methemoglobinemie, agranulocitoză
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Rare	Hipotiroidism*
	Foarte rare	Hipoglicemie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Foarte rare	Tendinită, cefalee, tulburări de vedere, neuropatie periferică, amețală
	Frecvente	Amețeli, sindrom vestibular
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente	Durere abdominală, vărsături, greață, balonare, diaree, scaune moi
	Mai puțin frecvente	Anorexie,
	Rare	Sindrom de malabsorbție, ulcer gastro-duodenal, sângerare gastrointestinală, icter, gust metalic
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Cu frecvență necunoscută	Hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	Hipersensibilitate cutanată, erupție cutanată tranzitorie
	Rare	Urticarie

<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Foarte rare	Cristalurie
<i>Investigații diagnostice</i>	Foarte rare	Nivel scăzut de protrombină, hepatocitoliză. Creșterea valorii sanguine a fosfatazei alcaline, a transaminazelor. Scădere ponderală

*vezi în continuare Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipotiroidism

Hipotiroidismul la pacienții coinfectați cu HIV este un eveniment foarte frecvent și apare la $\geq 1/10$ subiecți, mai ales atunci când PAS este administrat împreună cu etionamidă/protionamidă.

Sindromul de malabsorbție

La pacienții aflați sub tratament cu acid para-aminosalicilic poate apărea sindromul de malabsorbție însă, de obicei, acesta este incomplet. Sindromul complet include steatoree, o prezentare anormală a intestinului subțire la examinarea radiologică, atrofie vilară, colesterol scăzut, absorbție redusă a D xilozei și fierului. Absorbția trigliceridelor este întotdeauna normală.

Copii și adolescenți

Se preconizează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți vor fi identice cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență asociată supradozajului la om. În caz de producere a unui supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului în vederea depistării semnelor și simptomelor sugestive pentru apariția de reacții adverse și inițierea imediată a tratamentului simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicobacteriene, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, cod ATC: J04AA01

Mecanism de acțiune

Acidul aminosalicilic este un bacteriostatic cu acțiune împotriva *Mycobacterium tuberculosis*. Acesta inhibă debutul rezistenței bacteriene la streptomycină și izoniazidă.

Mecanismul de acțiune al acidului para-aminosalicilic este asemănător celui al sulfonamidelor, concurând cu acidul paraaminobenzoic (PABA) pentru inhibarea dihidropteroat sintetazei (DHP), o enzimă esențială în biosinteza folaților. Cu toate acestea, acidul para-aminosalicilic pare a fi un inhibitor slab al DHP *in vitro*, apărând posibilitatea de a avea o altă țintă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

GRANUPAS este un preparat gastrozistent și, prin urmare, învelișul rezistent la acid al granulelor protejează împotriva descompunerii în stomac prevenind formarea meta-aminofenolului (o hepatotoxină cunoscută). Granulele de mici dimensiuni sunt concepute pentru a trece de restricția golirii gastrice a particulelor mari. În condițiile neutre existente la nivelul intestinului subțire sau în alimentele neutre, învelișul rezistent la acid se dizolvă în decurs de un minut.

La administrarea acestor granule trebuie avut grijă ca învelișul rezistent la acid să fie protejat prin menținerea granulelor într-un aliment acid în timpul administrării dozei.

Deoarece granulele sunt protejate de un înveliș enteric, absorbția nu poate începe înainte ca acestea să părăsească stomacul. Structura moale a granulelor rămâne și poate fi observată în materiile fecale.

Într-un studiu farmacocinetic cu doză unică (4 grame) la voluntari adulți sănătoși (N=11), timpul inițial până la o concentrație serică de acid aminosalicilic 2 µg/ml a fost de 2 ore, cu un interval de 45 de minute până la 24 de ore; timpul mediu până la atingerea concentrației maxime a fost de 6 ore, cu un interval de 1,5-24 de ore; concentrația medie maximă a fost de 20 µg/ml, cu un interval de 9-35 µg/ml: concentrația de 2 µg/ml a fost menținută în medie 8 ore, cu un interval de 5-9,5, iar concentrația de 1 µg/ml a fost menținută în medie timp de 8,8 ore, cu un interval de 6-11,5 ore.

Distribuție

Acidul para-aminosalicilic se distribuie în diferite țesuturi și fluide, inclusiv în plămâni, rinichi, ficat și în lichidul peritoneal. Concentrațiile în lichidul pleural și cel sinovial sunt aproximativ egale cu cele plasmatic. Medicamentul nu traversează bariera hemato-encefalică a pacienților, cu excepția cazului în care meningele este inflamă, când concentrația acidului para-aminosalicilic în lichidul cerebrospinal ajunge la aproximativ 10-50% din valoarea celei plasmatic. Nu se cunoaște dacă trece prin bariera placentară. Cantități reduse din acest medicament se distribuie în lapte și în bilă.

Capacitatea de legare a proteinelor plasmatic este de aproximativ 50-60%, distribuția cinetică are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 0,94 ore și un volum de distribuție de 1,001 l/kg.

Metabolizare

Acidul para-aminosalicilic este acetat la nivel hepatic și transformat în metabolitul inactiv acid N-acetil-para-aminosalicilic, care nu prezintă activitate bacteriostatică. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acestui agent este de aproximativ o oră, iar concentrația nu este modificată semnificativ în disfuncția hepatică. Concentrația metabolitului poate crește în caz de insuficiență renală.

Principalii metaboliți ai PAS sunt produși prin conjugare: în glicină, din acidul para-aminosalicilic (PASU), pentru până la 25 % din doză și în N-acetil, din acidul N-acetil para-aminosalicilic (Ac-PAS), pentru până la 70 % din doză. Împreună, aceștia constituie mai mult de 90 % din totalul metaboliților PAS identificați în urină.

Eliminare

Într-un studiu cu doză unică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acidului para-aminosalicilic administrat sub formă de GRANUPAS a fost de $1,62 \pm 0,85$ h.

Acidul para-aminosalicilic și metaboliții acestuia sunt eliminați prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Eliminarea cumulată a acidului para-aminosalicilic după 24 de ore este de 84 % pentru o doză orală de 4 g, 21 % ca acid para-aminosalicilic și 63 % sub forma acetalată. Procesul de acetalare nu este determinat genetic ca în cazul izoniazidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea la doză repetată.

Datele disponibile dintr-un studiu de dezvoltare embriofetală efectuat la șobolani, în care animalelor li s-a administrat aminosalicilat de sodiu (3,85-385 mg/kg) au fost limitate. Au fost observate defecte ale oaselor numai la doza de 77 mg/kg, iar la celelalte doze s-a remarcat o creștere a greutateii fetale. Au fost observate alte malformații; cu toate acestea, natura exactă a acestor rezultate nu este cunoscută. Lipsa unei relații doză-răspuns sugerează că rezultatele nu au relevanță clinică, însă trebuie remarcat faptul că aceste rezultate au fost observate la doze sub cele propuse pentru utilizare clinică. La iepuri, aminosalicilatul de sodiu nu a avut efecte asupra dezvoltării embriofetale; cu toate acestea, dozele evaluate s-au situat sub cele propuse pentru utilizare clinică.

Acidul aminosalicilic nu a fost mutagen în testul Ames al tulpinii TA 100. În culturile de limfocite umane, nu au fost observate efecte clastogene *in-vitro* ale rupturilor zonelor acromatice, cromatidelor, zonelor izocromatice sau ale translocării cromatidelor la concentrații de 153 sau de 600 µg /ml, însă la concentrații de 1 500 și 3 000 µg/ml s-a observat o creștere dependentă de doză a aberațiilor cromatidelor. S-a efectuat un studiu de genotoxicitate *in vivo* (test de micronucleu) cu acidul para-aminosalicilic. Rezultatele indică faptul că acidul para-aminosalicilic nu a produs nici un fel de efecte clastogenice la șoarecii tratați cu doze non-toxice (examinare la 24 de ore după 2 administrări zilnice de 312,5 până la 1.250 mg/kg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal
Sebacat de dibutil
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) Dispersie 30 %
Hipromeloză
Celuloză microcristalină
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Plicurile pot fi păstrate la temperaturi sub 25 °C timp de până la 24 de ore după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri din hârtie/polietilenă de joasă densitate/folie de aluminiu/primer/polietilenă de joasă densitate.

Mărimea ambalajului este de 30 de plicuri. Cutia conține și o linguriță gradată pentru dozare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Plicul nu se va utiliza în cazul în care acesta este umflat sau granulele nu mai au culoarea maro deschis și și-au modificat culoarea în maro închis sau violet.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/896/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 aprilie 2014.
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 decembrie 2018.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Nu este cazul

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

Nu este cazul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GRANUPAS 4 g granule gastrorezistente
acid para-aminosalicilic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține acid para-aminosalicilic 4 g

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule gastrorezistente
30 de plicuri
Linguriță gradată pentru dozare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A nu se mesteca sau sfărâma.
Atenționare: A nu se utiliza dacă plicul este umflat sau dacă granulele nu mai au culoarea maro deschis și s-au colorat în maro închis sau purpuriu.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/896/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GRANUPAS 4 g

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

GRANUPAS 4 g granule gastrorezistente
acid para-aminosalicilic
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A nu se mesteca sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 g

6. ALTE INFORMAȚII

Atenționare: A nu se utiliza dacă plicul este umflat sau dacă granulele nu mai au culoarea maro deschis și s-au colorat în maro închis sau purpuriu.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

GRANUPAS 4 g granule gastrorezistente acid para-aminosalicilic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este GRANUPAS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați GRANUPAS
3. Cum să luați GRANUPAS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GRANUPAS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este GRANUPAS și pentru ce se utilizează

GRANUPAS conține acid para-aminosalicilic, care se utilizează la adulți și copii cu vârsta de 28 de zile și mai mari pentru a trata tuberculoza rezistentă în combinație cu alte medicamente, în cazurile de rezistență sau intolerabilitate în asociere cu alte tratamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați GRANUPAS

Nu luați GRANUPAS

- dacă sunteți alergic la acidul para-aminosalicilic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți insuficiență renală severă.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați GRANUPAS.

Atenționări și precauții

Înainte să luați GRANUPAS, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți probleme cu ficatul sau insuficiență renală ușoară până la moderată
- dacă aveți ulcer gastric
- dacă sunteți infectat cu HIV

Copii

Este contraindicată utilizarea GRANUPAS la nou-născuți (cu vârsta sub 28 de zile).

GRANUPAS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este deosebit de important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- medicamente împotriva tuberculozei sau etionamidă (un alt tratament împotriva tuberculozei)

- Vitamina B12
- digoxină (pentru tratamentul unor boli de inimă)
- difenilhidramină (pentru tratamentul reacțiilor alergice)
- Tenofovir (pentru infecții cu HIV/hepatita B)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

GRANUPAS este contraindicat în timpul sarcinii și trebuie utilizat numai dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru.

Nu alăptați în timp ce luați GRANUPAS, deoarece mici cantități de medicament pot trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca GRANUPAS să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În cazul în care vă afectează, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

3. Cum să luați GRANUPAS

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Doza recomandată pentru adulți este de 1 plic de trei ori pe zi, cu o schemă de tratament de 1 plic la fiecare 8 ore. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să înceapă cu o doză mai scăzută, pentru a evita posibilele efecte secundare.

Nu luați mai mult de 3 plicuri pe zi. De obicei, tratamentul se administrează timp de doi ani (24 de luni).

- Adăugați conținutul plicului într-un pahar cu suc de roșii sau de portocale.
- Beți-l imediat.
- Dacă în pahar au mai rămas granule, mai adăugați suc și beți imediat.

Utilizarea la sugari, copii și adolescenți

Doza pentru sugari, copii și adolescenți va fi calculată de medicul dumneavoastră pe baza greutatei corporale a pacientului. Doza totală recomandată pe zi este de 150 mg pe fiecare kg de greutate corporală. Această cantitate zilnică se împarte în două doze distribuite pe parcursul întregii zile.

- Utilizați lingurița furnizată cu medicamentul pentru a măsura doza.
- Pentru măsurarea dozei:
 - liniile de pe linguriță sunt pentru indicarea cantității (în miligrame de acid para-aminosalicilic). Luați cantitatea corectă așa cum a fost prescrisă de medicul dumneavoastră.
 - Puneți granulele direct în linguriță.
 - Loviți ușor, o dată, lingurița de masă pentru a nivela granulele și adăugați granule dacă este necesar.
- Presărați granulele pe piure de mere sau iaurt.
- Convingeți copilul să îl mănânce imediat.

Utilizarea acestui medicament

- Nu sfărâmați sau mestecați granulele. Înghițiți granulele întregi. Este important să nu dizolvați, sfărâmați sau mestecați granulele deoarece este posibil să nu fie absorbite în manieră adecvată și să provoace dureri sau sângerări la nivelul stomacului.
- Nu utilizați plicul dacă este umflat sau dacă granulele nu mai au culoarea maro deschis.

- Este posibil să observați apariția granulelor în materiile fecale; acest lucru este normal.

Dacă luați mai mult GRANUPAS decât trebuie

Adresați-vă medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați o doză de GRANUPAS

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Așteptați până când trebuie să luați doza următoare, apoi luați doza normală.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pe durata primelor 3 luni de tratament cu GRANUPAS, trebuie să fiți atent la orice semn care ar putea indica o reacție alergică (de exemplu erupție pe piele, apariția pe piele a unor pete roșii însoțite de mâncărimi, erupție trecătoare pe piele, lăcrimare sau mâncărimi la nivelul ochilor sau nas înfundat) sau hepatită (de exemplu, febră, oboseală, urină închisă la culoare, eliminarea de scaune deschise la culoare, durere abdominală, colorare în galben a pielii și a albului ochilor). Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 100):

- amețală,
- dureri de stomac (durere abdominală),
- vărsături,
- greață,
- balonare,
- diaree,
- scaune moi,
- înroșirea pielii sau erupție trecătoare pe piele,
- tulburări de mers și echilibru.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 1 000):

- pierderea poftei de mâncare (anorexie).

Reacții adverse rare (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10 000):

- probleme ale glandei tiroide*,
- capacitate redusă de absorbție a nutrienților din alimente,
- ulcer,
- sângerare la nivelul intestinelor,
- îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter),
- gust metalic,
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi.

(*) la subiecții infectați și cu HIV, problemele glandei tiroide și, mai ales, tiroida subactivă sau valorile scăzute ale hormonilor tiroidieni reprezintă reacții adverse foarte frecvente, ce pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane. La toate persoanele infectate cu HIV este indicată verificarea regulată a funcției glandei tiroide.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10 000):

- reducerea numărului de plachete sanguine,
- pete roșii pe piele,

- reducerea numărului de globule albe din sânge,
- reducerea numărului de globule roșii din sânge,
- reducerea capacității globulelor roșii din sânge de a elibera oxigen,
- scăderea glicemiei,
- dureri ale tendoanelor,
- dureri de cap,
- tulburări de vedere,
- leziuni ale nervilor la nivelul mâinilor și picioarelor,
- amețeală,
- cristale în urină,
- prelungirea timpului de sângerare,
- distrugerea celulelor din ficat,
- creșterea nivelului enzimelor ficatului,
- pierdere în greutate.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- hepatită.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct, prin intermediul **sistemului național de raportare așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează GRANUPAS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. Plicurile pot fi păstrate la temperaturi sub 25 °C timp de până la 24 de ore după deschidere.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că plicurile sunt umflate sau dacă granulele au culoarea maro închis sau purpuriu.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține GRANUPAS

Substanța activă este acidul para-aminosalicilic.

Fiecare plic cu granule gastrorezistente conține acid para-aminosalicilic 4 g.

Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal, sebacat de dibutil, copolimer acid metacrilic – acrilat de etil (1:1) dispersie 30 %, hipromeloză, celuloză microcristalină, talc.

Cum arată GRANUPAS și conținutul ambalajului

Acest medicament se prezintă sub formă de granule gastrorezistente în plicuri.

Fiecare cutie conține 30 de plicuri. Cutia conține și o linguriță gradată pentru dozare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Olanda

Fabricantul

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

France

Lucane Pharma

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

Portugal

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.