

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

GRANUPAS 4 g gyomornedv-ellenálló granulátum

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden tasak 4 g para-aminoszalicilsavat tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló granulátum

Kisméretű, törtfehér/világosbarna színű, kb. 1,5 mm átmérőjű granulumok.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A GRANUPAS alkalmazása felnőttek és 28 napos vagy idősebb gyermekek számára megfelelő kombinációs kezelés részeként multidrugrezisztens tuberkulózis esetén javallott, ha rezisztencia vagy tolerálhatóság miatt másképpen nem állítható be hatékony terápia.

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos iránymutatást.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

4 g (egy tasak) naponta háromszor.

A javasolt adagolás 4 g 8 óránként. A GRANUPAS bevehető étkezés közben.

A maximális napi adag 12 g. A kezelés szokásos időtartama 24 hónap.

Deszenzitizáció

A deszenzitizáció elérhető kezdőadagként 10 mg egyszeri dózisban adott para-aminoszalicilsavval. Az adagot kétnaponta meg kell duplázni, amíg eléri az 1 g-ot. Ezt követően az adagot a rendszeres alkalmazási séma szerint kell elosztani. Ha enyhe hőmérséklet-emelkedés vagy bőrreakció jelentkezik, a dózis növelését egy szinttel vissza kell venni, vagy az emelés folytatását egy ciklus erejéig vissza kell tartani. Az 1,5 g-os teljes dózis felett a reakciók ritkák.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél az optimális adagolási rend vitatott. A korlátozott farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy nincs lényeges különbség a felnőttek és a gyermekek között.

Csecsemők, gyermekek és serdülők részére az adagot a beteg testsúlyához kell igazítani naponta 150 mg/kg mennyiségben, két részre osztva. A mellékelt adagoló kanállal a kisgyermekek részére kimérhetők a 4 g-nál kisebb adagok.

A para-aminoszalicilsavat biztonságosságát és hatásosságát újszülöttek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tasak tartalmát egy pohár narancs- vagy paradicsomléhez kell adni. A gyógyszer nem oldódik fel, de az ital keverése elősegíti az ismételt elegyítést, ha a granulumok lesüllyednek a pohár aljára. Egyszerre kell kiinni, meggyőződve arról, hogy a pohárban nem maradt granulátum. A pohár alján visszamaradt granulátumot kevés folyadék hozzáöntését követően azonnal le kell nyelni. Gyermekes esetében a kisebb adagokat az adagoló kanállal kell kimérni, és almaszósz vagy joghurt tetejére szórva kell adni.

A gyógyszert közvetlenül a narancslébe, paradicsomlébe, almaszószba vagy joghurtba keverését követően le kell nyelni, amíg a granulátum még egészben van.

A granulátumot tilos összetörni vagy megrágni, mivel akkor károsodik a gyomornedv-ellenálló bevonat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos vesebetegség. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek para-aminoszalicilsavat nem adható. A súlyos vesebetegségben szenvedő betegek szervezetében felhalmozódik a para-aminoszalicilsav inaktív acetyl metabolitja.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás

Mivel a para-aminoszalicilsav metabolitjai főként glomerulusfiltrációval választódnak ki, enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében elővigyázatosság indokolt (lásd még 4.3 pont).

Gyomorfekély

A para-aminoszalicilsavat óvatosan kell alkalmazni peptikus fekélyben szenvedő betegek esetében.

Májkárosodás

A para-aminoszalicilsavat óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

Hepatitisz toxicitás

A para-aminoszalicilsav hepatitiszt okozhat. Az első tünetek általában a kezelés kezdetét követő három hónapon belül jelentkeznek. A bőrkiütés a leggyakoribb mellékhatás, ezt követi a láz, és sokkal ritkábban a gasztrointesztinális zavarok, például anorexia, hányinger vagy diarrhoea. Ebben az esetben a kezelést azonnal fel kell függeszteni.

Túlérzékenység

A kezelés első három hónapja alatt a beteget gondos felügyelet alatt kell tartani, és a kezelést azonnal fel kell függeszteni, ha bőrkiütés, láz vagy az intolerancia egyéb figyelmeztető jelei jelentkeznek. A 4.2 pont tartalmazza a deszenzitizációra vonatkozó adagolási módosításokat.

Hypothyreosis a HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél

HIV-fertőzött betegeknél a para-aminoszalicilsav fokozottan növeli a hypothyreoidismus kockázatát. A pajzsmirigy működését a kezelés megkezdése előtt és alatt rendszeresen ellenőrizni kell a HIV-

fertőzött betegeknél különösen akkor, ha a para-aminoszalicilsavat etionamiddal/protionamiddal adják együtt.

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy a granulátum váza megjelenhet a székletben.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A szakirodalomból származó eredmények az alábbiakra utalnak:

B12-vitamin

A para-aminoszalicilsav csökkentheti a B₁₂-vitamin felszívódását, és a depléciót követően klinikailag jelentős vörösvértest rendellenességek jelentkezhetnek. Ezért az egy hónapnál hosszabb kezelésben részesülő betegek esetében megfontolandó a B₁₂-vitamin-pótlás.

Digoxin

A para-aminoszalicilsav csökkentheti a digoxin gasztrointesztinális abszorpcióját azáltal, hogy gátolja a bélsejtek felszívó funkcióját. Egyidejű kezelés esetén monitorozni kell a szérum digoxinszintet.

Etionamid

A para-aminoszalicilsav és az etionamid együttes adása fokozhatja a para-aminoszalicilsav mellékhatásait, főként a gasztrointesztinális hatásokat, mint például a sárgaság, hepatitisz, hányinger, hányás, diarrhoea, hasi fájdalom vagy az anorexia. Az etionamid alkalmazását fel kell függeszteni, ha ezek a hatások jelentősek.

Difenil-hidramin

Ez a gyógyszer csökkenti a para-aminoszalicilsav gasztrointesztinális abszorpcióját, és nem adható vele együtt.

Antiretrovirális szerek

Egy egészségesek közreműködésével végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban a para-aminoszalicilsav-kalcium (PAS-Ca) készítménnyel együtt adva a tenofovir expozíciója – az önmagában adott tenofovirhoz képest – mintegy harmadára csökkent, ha 4000 mg PAS-Ca készítménnyel több adagjával együtt alkalmazták. A kölcsönhatás mechanizmusa nem ismert. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a kölcsönhatás relevanciájának meghatározásához a jelenlegi PAS formulával, azonban gondolni kell a tenofovir hatékonyságsökkenésének lehetséges kockázatára, amikor para-aminoszalicilsavval együtt alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A para-aminoszalicilsav terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során némi reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A GRANUPAS alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A szakirodalomban a para-aminoszalicilsav terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozó beszámolók mindig más gyógyszerekkel való együttes alkalmazásról tesznek jelentést. Mivel

nincsenek megfelelő és jól kontrollált tanulmányok a para-aminoszalicilsav emberi alkalmazásáról, a para-aminoszalicilsav csak akkor adható terhes nőknek, ha feltétlenül szükséges.

Szoptatás

A para-aminoszalicilsav kiválasztódik a humán anyatejbe. A para-aminoszalicilsav újszülött gyermekekre / csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre.

GRANUPAS alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A para-aminoszalicilsav termékenységre kifejtett hatásaival kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A para-aminoszalicilsav csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a gasztrointesztinális rendszerrel voltak kapcsolatosak. A túlérzékenységi bőrreakciók szintén gyakoriak voltak, szintúgy az idegrendszerrel kapcsolatos mellékhatások.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban minden mellékhatás szervrendszerek és gyakoriság szerint kerül felsorolásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

Szervrendszerenkénti besorolás	Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nagyon ritka	Thrombocytopenia, purpura, leukopenia, anemia, methemoglobinemia, agranulocytosis
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Ritka	Hypothyreoidismus *
	Nagyon ritka	Hypoglykaemia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nagyon ritka	Ínfájdalom, fejfájás, látászavarok, perifériás neuropátia, szédülés
	Gyakori	Szédülés, vesztibuláris szindróma
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gyakori	Hasi fájdalom, hányás, hányinger, puffadás, diarrhoea, laza széklet
	Nem gyakori	Anorexia
	Ritka	Malabszorpciós szindróma*, peptikus fekély, gasztrointesztinális vérzés, sárgaság, fémesség ízés
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	Nem ismert	Hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet</i>	Gyakori	Bőr túlérzékenység, bőrkiütés

<i>betegségei és tünetei</i>	Ritka	Urticaria
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	Nagyon ritka	Crystalluria
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	Nagyon ritka	Csökkent protrombinszint, hepatocytolysis, emelkedett alkalikus foszfatáz- és transzaminázszint, fogyás

*Lásd alább a Kiválasztott mellékhatások leírása pontot.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypothyreoidismus

A hypothyreoidismus nagyon gyakori jelenség HIV-fertőzött betegeknél, $\geq 1/10$ betegnél fordul elő, különösen ha a para-aminoszalicilsavat etionamiddel/protionamiddel adják együtt.

Malabszorpciós szindróma

A para-aminoszalicilsavat szedő betegeknél malabszorpciós szindróma alakulhat ki, de ez általában nem komplett. A komplett szindróma tünetei közé tartozik a zsírszéklet, kóros vékonybél-mintázat a röntgenfelvételen, boholyatrófia, csökkent koleszterinszint, csökkent D-xilóz- és vasszívódás. A triglicerid-abszorpció mindig normális.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél jelentkező mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága várhatóan ugyanaz, mint a felnőtteknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Embereknél a túlادagolással nincs tapasztalat. Túlادagolás esetén javasolt a betegeknél a mellékhatások okozta panaszok és tünetek monitorozása, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antimikobakteriális szerek, tuberkulózis elleni gyógyszerek, ATC kód: J04AA01

Hatásmechanizmus

Az aminoszalícilsav bakteriosztatikus hatással bír a *Mycobacterium tuberculosis* ellen. Meggátolja a sztreptomycin és az izoniazid ellen kialakuló bakteriális rezisztencia kialakulását.

A para-aminoszalicilsav hatásmechanizmusa hasonló a szulfonamidokéhoz, a paramino-benzoessavval (PABA) verseng a dihidropteroát-szintetázért (DHP), amely a folsav bioszintézis egyik kulcsenzime. Ugyanakkor a para-aminoszalicilsav *in vitro* a DHP gyenge inhibitorának tűnik, ami felveti annak lehetőségét, hogy ettől eltérő célpontja van.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A GRANUPAS egy gyomornedv-ellenálló készítmény, és ezért a granulumok saválló bevonata megvédi azokat a gyomorban való lebomlástól, ezáltal megakadályozza a meta-aminofenol képződését (ismert hepatotoxin). A kis granulumokat úgy alkották meg, hogy ne vonatkozzon rájuk a nagy részecskékre jellemző korlátozott gyomorürülés. Semleges körülmények között, amilyen a vékonybélben vagy semleges ételekben található, a saválló bevonat egy percen belül feloldódik.

Ügyelni kell a granulátum alkalmazásakor a saválló bevonat védelmére azáltal, hogy a granulátumot savas kémhatású ételben tartják az adagolás folyamán.

Mivel a granulumokat bélben oldódó bevonat védi, a felszívódás csak akkor kezdődik el, ha már elhagyták a gyomrot. A granulumok puha váza megmarad, és megjelenhet a székletben.

Egy egészséges felnőtt önkénteseknél (n=11), egyszeri dózissal (4 g) végzett farmakokinetikai vizsgálatban a 2 µg/ml-es szérum aminoszalicilsavszint eléréséhez szükséges kezdeti idő 2 óra volt, 45 perc és 24 óra közötti tartományban. A maximális plazmakoncentráció medián ideje 6 óra volt, 1,5-24 óra közötti tartományban. Az átlagos maximális koncentráció 20 µg/ml volt, 9-35 µg/ml közötti tartományban. A 2 µg/ml-es szint átlagosan 8 óráig volt fenntartható, 5-9,5 óra közötti tartományban. Az 1 µg/ml-es szint átlagosan 8,8 óráig volt fenntartható, 6-11,5 óra közötti tartományban.

Eloszlás

A para-aminoszalicilsav különböző szövetekben és folyadékokban oszlik el, például a tüdőben, vesékben, májban és a peritoneális folyadékban. A pleurális és szinoviális folyadékok koncentrációi hozzávetőleg azonosak a plazmáéval. A gyógyszer nem hatol át a betegekben a vér-agy gáton, kivéve az agyburkok gyulladása esetén, amikor is a para-aminoszalicilsav koncentrációja a cerebrospinális folyadékban körülbelül 10-50%-a a plazmáénak. Nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e a placentán. A szer kis része kiválasztódik az anyatejjel és az epével.

A plazmafehérje-kötődés kb. 50-60%, a kinetikai eloszlás féléletideje 0,94 óra, és az eloszlási térfogat 1,001 l/kg.

Biotranszformáció

A para-aminoszalicilsav a májban acetilálódik, és inaktív metabolittá, N-acetil-para-aminoszalicilsavvá alakul, amely nem rendelkezik bakteriosztatikus hatással. A gyógyszer plazma féléletideje hozzávetőlegesen 1 óra, a koncentráció nem változik lényegesen májműködési zavar esetén. A metabolit koncentrációja növekedhet veseelégtelenség esetén.

A para-aminoszalicilsav főbb metabolitjai konjugáció révén keletkeznek: glicinnel a para-aminoszalicil-húgysav (PASU) akár a dózis 25%-áig és N-acetillel az N-acetil-para-aminoszalicilsav (Ac-PAS) akár a dózis 70%-áig. Ezek együtt a vizeletben található para-aminoszalicilsav metabolitok 90%-át adják.

Elimináció

Egy egyszeri dózissal végzett tanulmányban a GRANUPAS formájában alkalmazott para-aminoszalicilsav plazma féléletideje $1,62 \pm 0,85$ óra volt.

A para-aminoszalicilsav és metabolitjai glomerulus filtráció és tubuláris szekréció útján választódnak ki. A para-aminoszalicilsav kumulatív kiválasztódása 24 óra múlva a 4 g-os orális adag 84%-a, ennek 21%-a para-aminoszalicilsav és 63%-a acetilált forma. Az acetilációs folyamat az izoniazidhoz hasonlóan nem genetikailag determinált.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Korlátozott adatok származtak abból a patkányokon végzett embriofötális fejlődési vizsgálatból, amelyben az állatok nátrium-aminoszalicilátot kaptak (3,85-385 mg/kg). Csontdefektusokat csak 77 mg/kg dózisonál észleltek, az egyéb dózisoknál pedig növekvő magzati súlyt jelentettek. Egyéb fejlődési rendellenességekről is beszámoltak; ugyanakkor ezen jelenségek pontos természete ismeretlen. A dózis-válasz kapcsolat hiánya arra utal, hogy a leletek klinikailag nem relevánsak, azonban megjegyzendő, hogy a rendellenességeket a klinikailag javasolt dózisoknál alacsonyabb adagoknál figyelték meg. Nyulaknál a nátrium-aminoszalicilát nem volt hatással az embriofötális fejlődésre; ugyanakkor az értékelt dózisok a klinikailag javasoltaknál alacsonyabbak voltak.

A nátrium-aminoszalicilsav nem volt mutagén a TA 100 Ames-teszt során. Humán limfocitakultúrában 153 vagy 600 µg/ml koncentrációnál nem figyeltek meg *in vitro* klasztogén hatásokat, akromatikus, kromatikus és izokromatikus töréseket vagy kromatid transzlokációkat, de 1500 és 3000 µg/ml dózisonál dózisfüggő emelkedés jelentkezett a kromatid aberrációk tekintetében. Az *in vivo* genotoxicitási vizsgálatot (mikronukleusz teszt) para-aminoszalicilsavval végezték. Az eredmények azt mutatják, hogy a para-aminoszalicilsav nem okozott semmilyen klasztogén hatást a nem toxikus dózisszinteken kezelt egereknél (a vizsgálatot napi két, 312,5 – 1250 mg/kg mennyiségű gyógyszeradag beadása után 24 órával végezték el).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Víztartalmú kolloid szilícium-dioxid
Dibutil-szebacát
Metakrilsav – etil-akrilát kopolimer (1:1) diszperzió 30%
Hipromellóz
Mikrokristályos cellulóz
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A tasakok az első felbontást követően legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 24 órán át tárolhatók.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Papír / alacsony denzitású polietilén / alumínium fólia / primer / alacsony denzitású polietilén tasakok.

30 tasakos kiszerelési egységekben. Kalibrált mérőkanál mellékelve.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ne használja fel, ha a tasak felpuffadt vagy a granulátum elvesztette világosbarna színét, és sötétbarnává vagy lilává vált.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/896/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 07.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. december 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny-kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Nincsenek.

• **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

Nincsen.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

GRANUPAS 4 g gyomornedv-ellenálló granulátum
para-aminoszalicilsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden tasak 4 g para-aminoszalicilsavat tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyomornedv-ellenálló granulátum
30 tasak
Kalibrált mérőkanál

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne rágja meg és ne törje össze!
Figyelmeztetés: Ne használja fel, ha a tasak felpuffadt vagy a granulátum elvesztette világosbarna színét és sötétbarna vagy lila!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/896/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

GRANUPAS 4 g

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

GRANUPAS 4 g gyomornedv-ellenálló granulátum
para-aminoszalicilsav
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Ne rágja meg és ne törje össze!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 g

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Figyelmeztetés: Ne használja fel, ha a tasak felpuffadt vagy a granulátum elvesztette világosbarna színét és sötétbarna vagy lila!

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

GRANUPAS 4 g gyomornedv-ellenálló granulátum para-aminoszalicilsav

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a GRANUPAS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a GRANUPAS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a GRANUPAS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a GRANUPAS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a GRANUPAS és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A GRANUPAS para-aminoszalicilsavat tartalmaz, amelyet gyógyszeres kezelésnek ellenálló tuberkulózis kezelésére alkalmaznak más gyógyszerekkel kombinációban felnőtteknél és 28 napos vagy idősebb gyermekeknél, ha a betegség más kezelésekre nem reagál vagy azokat a beteg nem tudja tolerálni.

2. Tudnivalók a GRANUPAS szedése előtt

Ne szedje a GRANUPAS-t:

- ha allergiás a para-aminoszalicilsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha súlyos vesebetegségben szenved.

Ha nem biztos benne, a GRANUPAS alkalmazása előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A GRANUPAS szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha májbetegségben, illetve enyhe vagy közepesen súlyos vesebetegségben szenved,
- ha gyomorfekélye van,
- ha HIV-fertőzött.

Gyermekek és serdülők

A GRANUPAS alkalmazása újszülötteknél (28 napos életkor alatt) nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a GRANUPAS

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Rendkívül fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- Antituberkulotikumok vagy etionamid (más, tuberkulózis elleni gyógyszerek),
- B₁₂-vitamin,
- Digoxin (szívbetegség esetén),
- Difenil-hidramin (allergiás reakciók esetén),
- Tenofovir (HIV/ hepatitis B-fertőzésekre alkalmazott gyógyszer).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A GRANUPAS alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, és csak akkor szabad szedni, ha kezelőorvosa ezt javasolta Önnek.

Ne szoptasson, amíg a GRANUPAS-t szedi. Ez azért szükséges, mert a gyógyszer kis mennyisége bekerülhet az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a GRANUPAS befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Ha mégis befolyásolja, kérjük, mondja azt el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

3. Hogyan kell szedni a GRANUPAS-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőttek

Felnőttek számára az ajánlott dózis naponta háromszor egy tasak, 8 óránként egy tasakot adagolva. Kezelőorvosa kezdhet alacsonyabb dózissal a lehetséges mellékhatások megelőzése érdekében.

Ne vegyen be naponta 3 tasaknál többet. A kezelést általában két évig (24 hónapig) folytatják.

- A tasak tartalmát adja egy pohár paradicsom- vagy narancsléhez.
- Azonnal igya meg.
- Ha a pohárban maradna kevés granulátum, adjon még hozzá kevés levet, és azonnal igya meg.

Alkalmazása csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknélCsecsemők, gyermekek és serdülők számára a dózist a kezelőorvos fogja kiszámítani a beteg testsúlya alapján. Az ajánlott napi összadag 150 mg testsúly-kilogrammonként. A napi mennyiséget két adagban kell beadni a nap folyamán elosztva.

- Az adag kiméréséhez használja a gyógyszerhez mellékelt kanalat.
- Az adag kimérése:
 - A kanálon látható vonalak jelzik a mennyiséget (milligramm para-aminoszalicilsav). A kezelőorvosa által előírt, helyes mennyiséget alkalmazza.
 - Öntse a granulátumot közvetlenül a kanálba.
 - Kocogtassa a kanalat egyszer az asztalhoz, hogy a granulátum vízszintes felületű legyen, és folytassa a töltést, ha szükséges.
- Szórja a granulátumot almaszósra vagy joghurtra.
- Azonnal etesse meg a gyermekével.

A gyógyszer alkalmazása

- Ne rágja meg és ne törje össze a granulátumot. A granulátumot egészben nyelje le. Fontos, hogy ne oldja fel, ne törje össze és ne rágja meg a granulátumot, mivel előfordulhat, hogy az nem megfelelően fog felszívódni, és gyomorfájást vagy -vérzést okozhat.
- Ne használja fel, ha a tasak felpuffadt vagy a granulátum elvesztette világosbarna színét.
- A granulátum megjelenhet a székletében, ami normális.

Ha az előírtnál több GRANUPAS-t vett be

Forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez.

Ha elfelejtette bevenni a GRANUPAS egy adagját

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Várja meg a következő adag bevitelének idejét, és a szokásos adagját vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A GRANUPAS kezelés első 3 hónapja során figyelnie kell az allergiás reakciók (például bőrkiütés, viszkető, vörös kiütések a bőrön, viszketés, kiütés, könnyező vagy viszkető szem, orrdugulás) vagy a májgyulladás (például láz, kimerültség, sötét vizelet, világos széklet, hasi fájdalom, sárga bőr és szem) bármely tünetére. Ha ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet):

- szédülés,
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom),
- hányás,
- hányinger,
- puffadás,
- hasmenés,
- laza széklet,
- bőrpír vagy kiütés,
- járás- és egyensúlyzavar.

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet):

- étvágytalanság (anorexia).

Ritka mellékhatások (10 000 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet):

- pajzsmirigyproblémák*,
- csökkent tápanyag-felszívódás az elfogyasztott ételből,
- fekély,
- bélvérzés,
- a bőr és a szemek sárgasága,
- fémesség,
- viszkető bőrkiütés.

*HIV-vel is fertőzött betegeknél pajzsmirigyproblémák léphetnek fel, így különösen a pajzsmirigy-alulműködés vagy alacsony pajzsmirigyhormonszint nagyon gyakori mellékhatás, ami 10 beteg közül legalább 1 beteget érint. Minden, HIV-vel élő betegnél javasolt a pajzsmirigy működésének rendszeres ellenőrzése.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- vérlemezkeszám csökkenése,
- vörös kiütések a bőrön,
- fehérvérsejtszám csökkenése,
- vörösvértestszám csökkenése,
- a vörösvértestek oxigénfelszabadító képességének csökkenése,
- alacsony vércukorszint,
- ínfájdalom,
- fejfájás,
- látászavarok,
- idegkárosodás a kezekben és a lábakban,
- szédülés,
- kristályok a vizeletben.
- elnyújtott vérzési idő,
- májsejtkárosodás,
- emelkedett májenzimek,
- fogyás,

Nem ismert mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- májgyulladás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a GRANUPAS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A tasakok az első felbontást követően legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 24 óráig át tárolhatók.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tasak felpuffadt vagy a granulátum sötétbarna vagy lila színű.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az GRANUPAS

A készítmény hatóanyaga a para-aminoszalicilsav.

Minden tasak gyomornedv-ellenálló granulátum 4 g para-aminoszalicilsavat tartalmaz.

Egyéb összetevők: víztartalmú kolloid szilícium-dioxid, dibutil-szebacát, metakril-sav – etil-akrilát kopolimer (1:1) diszperzió 30%, hipromellóz, mikrokristályos cellulóz, talkum.

Milyen az GRANUPAS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Világosbarna, gyomornedv-ellenálló granulátum tasakokban.
Minden doboz 30 tasakot tartalmaz. Kalibrált mérőkanál mellékelve.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Hollandia

Gyártó

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Deutschland

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

Eesti

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Ελλάδα

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

Lietuva

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
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: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Österreich

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

España

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: +46 775 86 80 02
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: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Polska

Lucane Pharma
Tel.: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.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: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Sverige

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások