



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Granupas¹

Paraaminosalicylsäure

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Granupas. Hierin wird erläutert, wie die Agentur das Arzneimittel beurteilt hat, um zu ihren Empfehlungen für die Zulassung des Arzneimittels in der EU und die Anwendungsbedingungen zu gelangen. Diese Zusammenfassung ist nicht als praktischer Rat zur Anwendung von Granupas zu verstehen.

Wenn Sie als Patient praktische Informationen über Granupas benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Was ist Granupas und wofür wird es angewendet?

Granupas ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose, das den Wirkstoff Paraaminosalicylsäure (PAS) enthält. Es wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung multiresistenter Tuberkulose bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 28 Tagen angewendet, wenn Kombinationen ohne dieses Arzneimittel aufgrund von Resistenzen oder der Nebenwirkungen nicht angewendet werden können.

Eine Multiresistenz besteht, wenn die Bakterien, die Tuberkulose verursachen (*Mycobacterium tuberculosis*), mindestens gegen die Behandlung mit Isoniazid und Rifampicin, zwei Standard-Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose, resistent sind.

Da es in der EU nur wenige Patienten mit Tuberkulose gibt, gilt die Krankheit als selten, und Granupas wurde am 17. Dezember 2010 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen.

Wie wird Granupas angewendet?

Granupas ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Es ist in Beuteln mit je 4 g magensaftresistentem Granulat erhältlich. Magensaftresistentes Granulat ermöglicht es, dass der

¹ Früher: Paraaminosalicylsäure Lucane



Wirkstoff den Darm erreicht, ohne zuvor im Magen freigesetzt worden zu sein, wodurch Nebenwirkungen auf den Magen verringert werden.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt ein Beutel dreimal täglich. Die Behandlung wird in der Regel 2 Jahre lang fortgeführt.

Bei Kindern und Jugendlichen hängt die Tagesdosis von ihrem Gewicht ab. Sie sollten pro Tag insgesamt 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht, aufgeteilt in zwei Dosen, erhalten. Es wird ein Dosierlöffel verwendet, um niedrige Dosierungen für kleine Kinder abzumessen.

Wie wirkt Granupas?

Der Wirkstoff, PAS, ist ein „Bakteriostatikum“, d. h., er wirkt, indem er das Wachstum von *M. tuberculosis*-Bakterien stoppt. PAS ist einer Chemikalie ähnlich (para-Aminobenzoesäure), die von den Bakterien genutzt wird, um Folsäure zu bilden, welche wiederum für das Wachstum neuer Bakterien erforderlich ist. Indem Paraaminosalicylsäure in die Prozesse dieser Chemikalie zur Bildung von Folsäure eingreift und ihren Platz einnimmt, reduziert sie die Menge an gebildeter Folsäure und stoppt oder verlangsamt somit das Wachstum von *M tuberculosis*.

Welchen Nutzen hat Granupas in den Studien gezeigt?

PAS wird in der EU seit vielen Jahren als Kombinationsbehandlung von Tuberkulose eingesetzt. Ihr Nutzen in Kombination mit anderen Behandlungen von Tuberkulose wurde in den vom Unternehmen vorgelegten veröffentlichten Studien, von denen zwei als die Hauptstudien für die Anwendung erachtet werden, nachgewiesen.

Die erste dieser Studien schloss 166 Patienten im Alter zwischen 15 und 30 Jahren mit Tuberkulose ein. Die Patienten erhielten 3 Monate lang entweder PAS oder ein anderes Arzneimittel, das als Streptomycin bezeichnet wird, oder eine Kombination aus PAS und Streptomycin und wurden dann über weitere 3 Monate nachbeobachtet. Am Ende der 6 Monate zeigten 87 % der Patienten unter der Kombination eine Verbesserung bei ihren Röntgenaufnahmen der Brust, im Vergleich zu 56 % der Patienten in der Gruppe, die PAS allein erhalten hatte. Darüber hinaus wurden bei 33 % der Patienten in der Kombinationsgruppe keine Bakterien im Auswurf (Sputum) nachgewiesen, verglichen mit 8 % in der PAS-Gruppe. PAS in Kombination mit Streptomycin trug auch dazu bei, die Entstehung von Resistenzen gegen Streptomycin zu reduzieren: bei 89 % der Patienten, welche die Kombination erhalten hatten, sprachen die Bakterien weiterhin auf Streptomycin an, verglichen mit 21 % der Patienten, die nur Streptomycin erhalten hatten.

In der zweiten Hauptstudie, an der 341 Patienten im Alter ab 12 Jahren teilnahmen, wurde PAS in Kombination mit Isoniazid mit Isoniazid allein verglichen. Nach 12 Monaten wiesen 90 % der Patienten in der Kombinationsgruppe die Bakterien im Auswurf nicht mehr auf, im Vergleich zu 51 % der Patienten, die eine vergleichbare Dosis von Isoniazid allein erhalten hatten. Außerdem trug die Kombination aus PAS und Isoniazid dazu bei, die Entstehung von Resistenzen gegen Isoniazid zu reduzieren: Während nach 1 Jahr 47 % der Patienten in der Gruppe, die Isoniazid allein erhalten hatten, resistente Bakterien aufwiesen, waren es in der Kombinationsgruppe nur 8 %.

Der Antragsteller legte außerdem veröffentlichte Daten zu den Dosen von PAS, die bei Kindern anzuwenden sind, vor.

Welche Risiken sind mit Granupas verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Granupas (die bis zu 1 von 10 Personen betreffen können) sind Bauchschmerzen (Magenschmerzen), Erbrechen, Übelkeit, Blähungen, Durchfall und weicher Stuhl,

Schwindel, Störungen im Gang und Gleichgewicht sowie allergische Reaktionen der Haut und Hautausschlag. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Granupas berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Granupas darf nicht von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion eingenommen werden. Die vollständige Auflistung der Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Granupas zugelassen?

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Granupas gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, es für die Anwendung in der EU zuzulassen.

Der Ausschuss nahm zur Kenntnis, dass sich der Wirkstoff, PAS, bei Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Tuberkulose als nützlich erwiesen hat und dazu beiträgt, die Entstehung von Resistenzen gegenüber anderen Arzneimitteln zu verringern.

PAS wurde in der Vergangenheit weithin in Kombinationsbehandlungen eingesetzt, aber oftmals aufgrund von Nebenwirkungen auf den Magen abgesetzt. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass Granupas magensaftresistentes Granulat enthält, das derart konzipiert ist, dass PAS den Darm erreichen kann, ohne zuvor im Magen freigesetzt zu werden, und somit das Potenzial für Nebenwirkungen verringert.

Der Ausschuss stellte außerdem fest, dass die Weltgesundheitsorganisation PAS weiterhin als eine Option empfiehlt, die in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von multiresistenter Tuberkulose angewendet werden sollte.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Granupas ergriffen?

Es wurde ein Risikomanagementplan entwickelt, um sicherzustellen, dass Granupas so sicher wie möglich angewendet wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Granupas aufgenommen, einschließlich geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Weitere Informationen über Granupas

Am 7. April 2014 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Paraaminosalicylsäure Lucane in der gesamten Europäischen Union. Am 15. Mai 2014 wurde der Name des Arzneimittels in Granupas geändert.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR und die Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Granupas finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/European_public_assessment_reports. Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Granupas benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Zusammenfassung des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Granupas finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/Rare_disease_designation.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 07-2014 aktualisiert.