

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GRANUPAS 4 g granulato gastroresistente

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni bustina contiene 4 g di acido para-aminosalicilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Granulato gastroresistente

Il granulato è costituito da piccoli granuli di colore biancastro/marrone chiaro, di circa 1,5 mm di diametro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

L'uso di GRANUPAS è indicato nell'ambito di un appropriato regime in associazione per la tubercolosi multifarmacoresistente, in pazienti adulti e pediatrici dai 28 giorni di età, quando un regime di trattamento efficace alternativo non può essere istituito per motivi di resistenza o tollerabilità.

Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso opportuno di agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Adulti*

4 g (una bustina) tre volte al giorno.

Lo schema di somministrazione raccomandato è 4 g ogni 8 ore. GRANUPAS può essere assunto con il cibo.

La dose massima giornaliera è 12 g. La durata del trattamento abituale è 24 mesi.

##### *Desensibilizzazione*

La desensibilizzazione può essere effettuata partendo con 10 mg di acido para-aminosalicilico (PAS) somministrato in un'unica dose. La dose viene raddoppiata ogni 2 giorni, fino al raggiungimento di una dose totale di 1 g, dopo la quale la dose viene divisa per seguire lo schema di somministrazione normale. Se compare un lieve aumento della temperatura o una reazione cutanea, si deve diminuire l'incremento di un livello o sospendere la progressione per un ciclo. Le reazioni sono rare dopo una dose totale di 1,5 g.

##### *Popolazione pediatrica*

La dose ottimale nei bambini non è certa. I dati limitati di farmacocinetica non indicano una sostanziale differenza tra adulti e bambini.

Per neonati, bambini e adolescenti, la dose sarà adattata al peso del paziente, a 150 mg/kg/die, suddivisa in due somministrazioni. È fornito un misurino dosatore per misurare dosi inferiori a 4 g per i bambini.

La sicurezza e l'efficacia di GRANUPAS nei neonati non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Il contenuto della bustina deve essere aggiunto a un bicchiere di succo d'arancia o di pomodoro. Non si dissolve, ma mescolando il succo nel bicchiere il granulato viene nuovamente sospeso nel caso in cui si depositi sul fondo. Deve essere bevuto in una volta sola, assicurandosi che non vi sia granulato residuo nel bicchiere. L'eventuale granulato rimasto sul fondo del bicchiere deve essere ingerito immediatamente, aggiungendo una piccola quantità di liquido. Nei bambini le dosi più piccole devono essere misurate con il misurino dosatore e somministrate spargendole su purea di mele o yogurt.

Il medicinale deve essere ingerito immediatamente dopo essere stato miscelato con succo d'arancia, succo di pomodoro, purea di mele e yogurt mentre il granulato è intatto.

Il granulato non deve essere frantumato o masticato, poiché ciò danneggerebbe il rivestimento gastro-resistente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Nefropatia severa. I pazienti con compromissione renale severa non devono essere trattati con GRANUPAS. Nei pazienti con nefropatia severa si verifica un accumulo del metabolita acetile inattivo dell'acido para-aminosalicilico.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Compromissione renale da lieve a moderata

Poiché i metaboliti dell'acido para-aminosalicilico vengono escreti prevalentemente per filtrazione glomerulare, è giustificato usare cautela nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Ulcera gastrica

Acido para-aminosalicilico deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con ulcera peptica.

#### Compromissione epatica

Acido para-aminosalicilico deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione epatica.

#### Tossicità epatica

L'acido para-aminosalicilico può causare epatite. I primi sintomi compaiono di solito entro tre mesi dall'inizio della terapia; eruzione cutanea è la reazione avversa più comune, seguita da febbre e, con frequenza molto inferiore, dai disturbi gastrointestinali anoressia, nausea o diarrea. In questo caso, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

#### Ipersensibilità

Il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione durante i primi tre mesi di terapia e il trattamento deve essere interrotto immediatamente al primo segno di eruzione cutanea, febbre o altri segni premonitori di intolleranza.

Vedere paragrafo 4.2 per gli aggiustamenti posologici per la desensibilizzazione.

## Ipotiroidismo in pazienti coinfecti da HIV

L'acido para-aminosalicilico può essere associato ad un aumento del rischio di ipotiroidismo in pazienti coinfecti con HIV. La funzionalità della tiroide deve essere monitorata nei pazienti coinfecti con HIV prima di iniziare il trattamento e in modo regolare durante il trattamento stesso, in particolare quando l'acido para-aminosalicilico viene co-somministrato con etionamide/protionamide.

I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di rilevare la presenza dell'involucro dei granuli nelle feci.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

I risultati derivati dalla letteratura suggeriscono quanto segue:

#### Vitamina B12

L'acido para-aminosalicilico può ridurre l'assorbimento di vitamina B12, con lo sviluppo di anomalie degli eritrociti clinicamente significative in seguito alla deplezione; nei pazienti sottoposti a terapia di durata superiore a un mese deve essere considerata la possibilità di un'aggiunta supplementare di vitamina B12.

#### Digossina

L'acido para-aminosalicilico può ridurre l'assorbimento gastrointestinale di digossina, inibendo la funzione di assorbimento delle cellule intestinali. I livelli sierici di digossina devono essere monitorati nei pazienti in terapia concomitante.

#### Etionamide

La somministrazione concomitante di acido para-aminosalicilico ed etionamide può intensificare le reazioni avverse dell'acido para-aminosalicilico, in particolare gli effetti gastrointestinali, quali ittero, epatite, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale o anoressia. L'etionamide deve essere sospesa se tali effetti sono significativi.

#### Difenidramina

Questo medicinale riduce l'assorbimento gastrointestinale dell'acido para-aminosalicilico e non deve essere somministrato in concomitanza.

#### Antiretrovirali

In uno studio di interazione farmaco-farmaco in soggetti sani con formulazione di acido para-aminosalicilico calcio (PAS-Ca), l'esposizione di tenofovir è diminuita di circa 3 volte se co-somministrato insieme a dosi multiple di 4 000 mg di PAS-Ca rispetto alla somministrazione di solo tenofovir. Il meccanismo alla base di questa interazione è sconosciuto. Non sono disponibili dati clinici sull'interazione per determinare la rilevanza di questa interazione con l'attuale formulazione di PAS, ma è opportuno prestare attenzione al potenziale rischio di riduzione dell'efficacia di tenofovir laddove co-somministrato insieme ad acido para-ammino salicilico.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di acido para-aminosalicilico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

GRANUPAS non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

I riferimenti contenuti in letteratura sull'uso di acido para-aminosalicilico in donne in gravidanza riportano sempre la somministrazione concomitante di altri medicinali. Data l'assenza di studi adeguati e ben controllati sull'uso di acido para-aminosalicilico nell'uomo, acido para-aminosalicilico deve essere somministrato in gravidanza solo in caso di evidente necessità.

#### Allattamento

L'acido para-aminosalicilico è escreto nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di acido para-aminosalicilico su neonati/lattanti.

#### Fertilità

Non sono disponibili evidenze in merito all'effetto dell'acido para-aminosalicilico sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'acido para-aminosalicilico altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono correlate all'apparato gastrointestinale. Sono frequenti anche reazioni cutanee diipersensibilità e reazioni avverse correlate al sistema nervoso.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è definita come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto raro	Trombocitopenia, porpora, leucopenia, anemia, metemoglobinemia, agranulocitosi
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Raro	Ipotiroidismo*
	Molto raro	Ipoglicemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto raro	Dolore tendineo, cefalea, anomalie della vista, neuropatia periferica, capogiri
	Comune	Stordimento, sindrome vestibolare
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Dolore addominale, vomito, nausea, gonfiore addominale, diarrea, feci molli
	Non comune	Anoressia

	Raro	Sindrome da malassorbimento*, ulcera peptica, sanguinamento gastrointestinale, ittero, sapore metallico
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota	Epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Ipersensibilità cutanea, eruzione cutanea
	Raro	Orticaria
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto raro	Cristalluria
<i>Esami diagnostici</i>	Molto raro	Riduzione del livello di protrombina, epatocitosi, aumento della fosfatasi alcalina ematica e delle transaminasi, calo ponderale

\*Vedi sotto per la descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo in pazienti coinfecti con HIV è un evento molto comune e si verifica in  $\geq 1/10$  soggetti, in particolare quando il PAS viene somministrato con etionamide/protionamide.

##### Sindrome da malassorbimento

Una sindrome da malassorbimento può svilupparsi nei pazienti trattati con acido para-aminosalicilico, ma di solito non è completa. La sindrome completa comprende steatorrea, rilevazione di un quadro anomalo dell'intestino tenue all'esame radiografico, atrofia dei villi, abbassamento dei livelli di colesterolo, riduzione dell'assorbimento del D-xilosio e del ferro. L'assorbimento dei trigliceridi è sempre nella norma.

##### Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse previste nei bambini sono uguali a quelli attesi negli adulti.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per identificare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse ed istituire immediatamente il trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antimicobatterici, farmaci per il trattamento della tubercolosi, codice ATC: J04AA01

#### Meccanismo d'azione

L'acido aminosalicilico è batteriostatico nei confronti di *Mycobacterium tuberculosis*. Inibisce l'insorgenza di resistenza batterica a streptomina e isoniazide.

Il meccanismo d'azione dell'acido para-aminosalicilico somiglia a quello dei sulfamidici, competendo con l'acido paraminobenzoico (PABA) per la diidropteroato sintetasi (DHP), un enzima chiave nella biosintesi dei folati. Tuttavia, l'acido para-aminosalicilico risulta essere un debole inibitore della DHP *in vitro*, sollevando l'ipotesi che possa avere un bersaglio diverso.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

GRANUPAS è un preparato gastroresistente e, pertanto, il rivestimento resistente agli acidi del granulato lo protegge dalla degradazione nello stomaco, prevenendo così la formazione di meta-amminofenolo (una nota epatotossina). I granuli di piccole dimensioni sono concepiti per evitare la restrizione sullo svuotamento gastrico delle grandi particelle. In condizioni neutre, come quelle riscontrate nell'intestino tenue o in alimenti neutri, il rivestimento acido-resistente si dissolve entro un minuto.

Occorre usare cautela nella somministrazione di questo granulato, al fine di proteggere il rivestimento acido-resistente, mantenendo il granulato in un alimento acido durante la somministrazione della dose.

Poiché il granulato è protetto da un rivestimento gastroprotettivo, l'assorbimento non ha inizio fino a quando esso non ha lasciato lo stomaco. L'involucro morbido del granulato rimane e può esserne osservata la presenza nelle feci.

In uno studio di farmacocinetica con dose singola (4 grammi), condotto in volontari sani adulti ( $N=11$ ), il tempo iniziale al raggiungimento di un livello sierico di acido aminosalicilico di 2 µg/ml è stato pari a 2 ore, con un intervallo da 45 minuti a 24 ore; il tempo mediano al raggiungimento del picco è stato di 6 ore, con un intervallo da 1,5 a 24 ore; il livello di picco medio è stato di 20 µg/ml, con un intervallo da 9 a 35 µg/ml: un livello di 2 µg/ml è stato mantenuto per una media di 8 ore, con un intervallo da 5 a 9,5, mentre un livello di 1 µg/ml è stato mantenuto per una media di 8,8 ore, con un intervallo da 6 a 11,5 ore.

### Distribuzione

L'acido para-aminosalicilico si distribuisce in vari tessuti e liquidi, tra cui polmoni, reni, fegato e liquido peritoneale. La concentrazione nel liquido pleurico o sinoviale è approssimativamente pari a quella plasmatica. Il farmaco non attraversa la barriera ematoencefalica nei pazienti, a meno che non vi sia un'inflammatione delle meningi, quando la concentrazione dell'acido para-aminosalicilico nel liquido cerebrospinale è pari a circa il 10-50% del plasma. Non è noto se attraversi la barriera placentare. Piccole quantità di questo agente si distribuiscono nel latte e nella bile.

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50-60%; la distribuzione cinetica ha un'emivita di 0,94 ore e un volume di distribuzione di 1,001 l/kg.

### Biotrasformazione

L'acido para-aminosalicilico viene acetilato nel fegato e convertito nel metabolita inattivo, acido N-acetil-para-aminosalicilico, privo di attività batteriostatica. L'emivita plasmatica di questo agente è di circa 1 ora e la concentrazione non è sostanzialmente alterata in presenza di disfunzione epatica. La concentrazione del metabolita può risultare aumentata in caso di insufficienza renale.

I principali metaboliti del PAS vengono prodotti per coniugazione: con la glicina in acido para-aminosalicilurico (PASU) fino al 25% della dose e con N-acetile in acido N-acetil para-aminosalicilico (Ac-PAS) fino al 70% della dose. Insieme, essi costituiscono più del 90% dei metaboliti totali di PAS rilevati nelle urine.

### Eliminazione

In uno studio con dose singola, l'emivita plasmatica dell'acido para-aminosalicilico somministrato come GRANUPAS è stata di  $1,62 \pm 0,85$  ore.

L'acido para-aminosalicilico e i suoi metaboliti sono escreti mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. L'escrezione cumulativa di acido para-aminosalicilico dopo 24 ore è pari all'84% di una dose orale di 4 g: il 21% come acido para-aminosalicilico e il 63% come forma acetilata. Il processo di acetilazione non è determinato geneticamente, come avviene per l'isoniazide.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* e tossicità a dosi ripetute.

I dati disponibili tratti da uno studio sullo sviluppo embriofetale nel ratto, in cui gli animali erano stati trattati con aminosalicilato sodico (da 3,85 a 385 mg/kg), sono limitati. Difetti ossei sono stati osservati solo alla dose di 77 mg/kg, mentre un aumento del peso fetale è stato osservato alle altre dosi. Sono state osservate altre malformazioni; tuttavia, non è nota l'esatta natura di questi risultati. L'assenza di una correlazione dose-risposta suggerisce che i risultati non siano di rilevanza clinica; va notato, tuttavia, che i risultati sono stati osservati a dosi inferiori a quelle proposte clinicamente. Nel coniglio, aminosalicilato sodico non ha avuto effetti sullo sviluppo embriofetale; tuttavia, le dosi valutate erano inferiori a quelle proposte clinicamente.

L'acido aminosalicilico sodico non è risultato mutageno nel ceppo TA 100 al test di Ames. In colture *in vitro* di linfociti umani, non sono stati osservati gli effetti clastogenici di rotture acromatiche, cromatidiche, isocromatiche o traslocazioni cromatidiche a 153 o 600 µg/ml, ma a 1 500 e 3 000 µg/ml vi è stato un aumento dose-correlato di aberrazioni cromatidiche. Uno studio di genotossicità *in vivo* (test del micronucleo) è stato condotto con l'acido para-aminosalicilico. Secondo i risultati, l'acido para-aminosalicilico non ha prodotto effetti clastogeni nei topi trattati a dosaggi non tossici (esaminati 24 ore dopo 2 somministrazioni giornaliere da 312,5-1 250 mg/kg).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Silice colloidale idratata

Dibutile sebacato

Copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1), dispersione 30%

Ipromellosa

Cellulosa microcristallina

Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Le bustine possono essere conservate a temperatura inferiore a 25°C fino a 24 ore dopo la prima apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine composte da carta/polietilene a bassa densità/foglio di alluminio/primer/polietilene a bassa densità.

Confezione da 30 bustine. È fornito un misurino calibrato.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Non usare se la bustina presenta rigonfiamento o se il granulato ha perso il suo colore marrone chiaro ed ha assunto un colore marrone scuro o viola.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
i Paesi Bassi

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/896/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 07 aprile 2014.

Data del rinnovo più recente: 18 dicembre 2018.

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
i Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione dei rischi (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione dei rischi**

Nessuna

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Nessuna

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GRANUPAS 4 g granulato gastroresistente  
acido para-aminosalicilico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni bustina contiene 4 g di acido para-aminosalicilico

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Granulato gastroresistente  
30 bustine  
Misurino calibrato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non masticare o frantumare.  
Avvertenza: Non usare se la bustina presenta rigonfiamento e se il granulato ha perso il suo colore  
marrone chiaro ed è marrone scuro o viola.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
i Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/896/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

GRANUPAS 4 g

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**BUSTINA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GRANUPAS 4 g granulato gastroresistente  
acido para-aminosalicilico  
Uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Non masticare o frantumare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

4 g

**6. ALTRO**

Avvertenza: Non usare se la bustina presenta rigonfiamento e se il granulato ha perso il suo colore marrone chiaro ed è marrone scuro o viola.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### GRANUPAS 4 g granulato gastroresistente

Acido para-aminosalicilico

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è GRANUPAS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere GRANUPAS
3. Come prendere GRANUPAS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GRANUPAS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è GRANUPAS e a cosa serve**

GRANUPAS contiene acido para-aminosalicilico, che viene usato negli adulti e nei bambini dai 28 giorni di età per il trattamento della tubercolosi resistente in associazione con altri medicinali, in caso di resistenza o intollerabilità di altri trattamenti.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere GRANUPAS**

##### **Non prenda GRANUPAS**

- se è allergico all'acido para-aminosalicilico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una grave malattia renale.

Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere GRANUPAS.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere GRANUPAS

- se ha problemi al fegato o se ha una malattia renale lieve o moderata
- se ha un'ulcera dello stomaco
- se è affetto da HIV.

##### **Bambini**

L'uso di GRANUPAS non è raccomandato nei neonati (di età inferiore a 28 giorni).

##### **Altri medicinali e GRANUPAS**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È di particolare importanza informare il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali antitubercolotici o etionamide (altri trattamenti contro la tubercolosi)
- vitamina B12
- digossina (per una malattia del cuore)

- difenidramina (per reazioni allergiche)
- Tenofovir (per infezioni da HIV/epatite B).

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

GRANUPAS non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere usato solo su consiglio del medico.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con GRANUPAS, perché piccole quantità di medicinale possono passare nel latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che GRANUPAS alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Nel caso ciò accada, lo segnali al proprio medico o farmacista.

## **3. Come prendere GRANUPAS**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### Adulti

La dose raccomandata per gli adulti è 1 bustina tre volte al giorno, con un programma di somministrazione di 1 bustina ogni 8 ore. Potrebbe essere necessario che il medico prescriva una dose iniziale più bassa, per prevenire possibili effetti indesiderati.

Non prenda più di 3 bustine al giorno. Il trattamento viene di solito somministrato per due anni (24 mesi).

- Aggiunga il contenuto della bustina a un bicchiere di succo di pomodoro o di arancia.
- Lo beva immediatamente.
- Se nel bicchiere rimane del granulato, aggiunga altro succo e lo beva immediatamente.

### Uso nei neonati, bambini e adolescenti

La dose nei neonati, bambini e adolescenti sarà calcolata dal medico sulla base del peso corporeo del paziente. La dose giornaliera totale raccomandata è 150 mg per ogni kg di peso corporeo. Questa quantità giornaliera è suddivisa in due dosi, distanziate nell'arco della giornata.

- Usi il misurino dosatore fornito con il medicinale per misurare la dose.
- Per misurare la dose:
  - Le linee presenti sul misurino indicano la quantità (in milligrammi di acido para-aminosalicilico). Prenda la quantità corretta prescritta dal medico.
  - Versi il granulato direttamente nel misurino.
  - Dopo avere appoggiato il misurino su un tavolo, lo picchietti per livellare il granulato e continui il riempimento, se necessario.
- Sparga il granulato su purea di mele o yogurt.
- Lo somministri al bambino immediatamente.

### **Assunzione del medicinale**

- Non frantumi o mastichi il granulato. Ingerisca il granulato intero. È importante che non sciolga, frantumi o mastichi il granulato poiché potrebbe non essere assorbito correttamente e causare mal di stomaco o emorragia.
- Non usi la bustina se presenta rigonfiamento o se il granulato ha perso il suo colore marrone chiaro.
- Potrebbe notare la presenza del granulato nelle feci; si tratta di un fenomeno normale.

### **Se prende più GRANUPAS di quanto deve**

Consulti il medico o il farmacista.

### **Se dimentica di prendere una dose di GRANUPAS**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Attenda fino al momento in cui è prevista la dose successiva e prenda la dose normale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante i primi 3 mesi di trattamento con GRANUPAS, deve prestare attenzione a qualsiasi segno di reazione allergica (ad esempio eruzione cutanea, macchie rosse pruriginose sulla pelle, prurito, eruzione cutanea, occhi bagnati o pruriginosi o naso chiuso) o epatite (ad esempio febbre, stanchezza, urine scure, feci pallide, dolore addominale, pelle e occhi gialli). Se compare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti immediatamente il medico.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare più di 1 persona su 100):

- stordimento,
- mal di stomaco (dolore addominale),
- vomito,
- nausea,
- gonfiore addominale,
- diarrea,
- feci molli,
- arrossamento cutaneo o eruzione cutanea,
- disturbi dell'andatura e dell'equilibrio.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare più di 1 persona su 1.000):

- perdita dell'appetito (anoressia)

Effetti indesiderati rari (possono interessare più di 1 persona su 10.000):

- problemi alla tiroide\*,
- riduzione della capacità di assorbire sostanze nutritive dal cibo,
- ulcera,
- sanguinamento nell'intestino,
- ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero),
- sapore metallico,
- eruzione cutanea con prurito.

(\*) In soggetti affetti anche da HIV, i problemi alla tiroide e in particolare una tiroide ipoattiva o livelli bassi di ormoni tiroidei sono un effetto indesiderato molto comune che può interessare più di 1 persona su 10. Il monitoraggio regolare della funzione tiroidea è indicato per tutte le persone affette da HIV.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare meno di 1 persona su 10.000):

- riduzione del numero di piastrine,
- comparsa di macchie rosse sulla pelle,
- riduzione del numero di globuli bianchi
- riduzione del numero di globuli rossi,
- riduzione della capacità dei globuli rossi di trasportare ossigeno,

- bassi livelli di zucchero nel sangue,
- dolore ai tendini,
- mal di testa,
- anomalie della vista,
- danno ai nervi delle mani e dei piedi,
- capogiri,
- presenza di cristalli nelle urine.
- tempo di sanguinamento prolungato,
- distruzione delle cellule epatiche,
- aumento degli enzimi del fegato,
- perdita di peso.

Effetti indesiderati non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- epatite

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare GRANUPAS**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla bustina dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Le bustine possono essere conservate a temperatura inferiore a 25°C fino a 24 ore dopo l'apertura.

Non usi questo medicinale se nota che le bustine presentano rigonfiamento o se il granulato è di colore marrone scuro o viola.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene GRANUPAS**

Il principio attivo è acido para-aminosalicilico.

Ogni bustina di granulato gastroresistente contiene 4 g di acido para-aminosalicilico.

Gli altri componenti sono silice colloidaleidrataata, dibutile sebacato, copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1), dispersione 30%, ipromellosa, cellulosa microcristallina, talco.

### **Descrizione dell'aspetto di GRANUPAS e contenuto della confezione**

Questo medicinale è fornito come granulato gastroresistente di colore marrone chiaro, in bustine. Ogni scatola contiene 30 bustine. È fornito un misurino calibrato.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Paesi Bassi

**Produttore**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**България**

Lucane Pharma  
Тел.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Česká republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Deutschland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Eesti**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Ελλάδα**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Lietuva**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Magyarország**

Lucane Pharma  
Tel.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Malta**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Nederland**

Eurocept International BV  
Tel: +31 35 528 39 57  
[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Österreich**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**

Lucane Pharma  
Tel.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Latvija**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**România**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenská republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**United Kingdom**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.