

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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 di ipersensibilità 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), 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.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<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

Agenzia Italiana del Farmaco