

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zurampic 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lesinurada.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka tableta sadrži 52,92 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ovalne tablete plave boje, dimenzija 5,7 x 12,9 mm.

Tablete imaju utisnutu oznaku "LES200" s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zurampic je, u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze, indiciran kao dodatno liječenje hiperuricemije u odraslih bolesnika s gichtom (s ili bez tofa) koji nisu postigli ciljne razine uratne (mokraćne) kiseline u serumu uz liječenje samo inhibitorom ksantin oksidaze u odgovarajućoj dozi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Zurampic je 200 mg jedanput dnevno, ujutro. To je ujedno i maksimalna doza (vidjeti dio 4.4).

Zurampic tablete se moraju primijeniti u isto vrijeme s jutarnjom dozom inhibitora ksantin oksidaze, tj. alopurinola ili feboksostata. Preporučena minimalna doza alopurinola je 300 mg, ili 200 mg za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCL] od 30 do 59 ml/min). Ako se privremeno prekine liječenje inhibitorom ksantin oksidaze, također se mora prekinuti i doziranje lijeka Zurampic.

Bolesnike treba informirati da nepridržavanje ovih uputa može povećati rizik od bubrežnih događaja (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike treba uputiti da održavaju dobru hidraciju (npr. 2 litre tekućine dnevno).

Ciljna razina mokraćne kiseline u serumu je manje od 6 mg/dl (360 µmol/l). U bolesnika s tofima ili trajnim simptomima, ciljna razina je manje od 5 mg/dl (300 µmol/l). Testiranje za ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu može se provesti već 4 tjedna nakon početka liječenja lijekom Zurampic.

Preporučuje se profilaksa akutnih napadaja gihta kolhicinom ili nesteroidnim protuupalnim lijekom (NSAIL) tijekom najmanje 5 mjeseci prilikom započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od ≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze ovisno o dobi (vidjeti dio 5.2); međutim, veća je vjerojatnost da će stariji bolesnici imati smanjenu funkciju bubrega (vidjeti preporuke za doziranje kod oštećenja funkcije bubrega). Iskustvo u vrlo starih osoba (u dobi od ≥ 75 godina) je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena lijeka Zurampic ne smije se započeti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL manji od 30 ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega ili u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). S obzirom na njegov mehanizam djelovanja, lesinurad možda neće biti učinkovit u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.1). Primjena lijeka Zurampic ne smije se započeti u primatelja presatka bubrega.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL od 30 do 89 ml/min) (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Potreban je oprez prilikom primjene lijeka Zurampic u bolesnika s CrCL od 30 do manje od 45 ml/min (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B) (vidjeti dio 5.2). Zurampic nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre; prema tome, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zurampic u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Zurampic treba primijeniti ujutro s hranom i vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici sa sindromom lize tumora ili Lesch-Nyhanovim sindromom.

Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCL manji od 30 ml/min), završni stadij bolesti bubrega, primatelji presatka bubrega ili bolesnici na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bubrežni događaji

Kombinirano liječenje lesinuradom u dozi od 200 mg i inhibitorom ksantin oksidaze bilo je povezano s povećanom incidencijom povišenja serumskog kreatinina, koja su povezana s povećanim izlučivanjem mokraćne kiseline putem bubrega. Nakon početka primjene lijeka Zurampic, mogu se javiti nuspojave povezane s funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.8). Kada se Zurampic primjenjivao u dozi od 400 mg, samostalno ili u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze, opažena je veća incidencija povišenja serumskog kreatinina i nuspojava povezanih s bubrežima, uključujući i ozbiljne nuspojave, uz najvišu incidenciju kada se Zurampic primjenjivao kao monoterapija. Zurampic se ne smije primjenjivati kao monoterapija ili u dozama višima od preporučene.

Iskustvo s lijekom Zurampic u bolesnika s procijenjenim CrCL-om (eCrCL) manjim od 45 ml/min je ograničeno; stoga se Zurampic mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s CrCL od 30 ml/min do 45 ml/min.

Funkciju bubrega treba procijeniti prije početka primjene lijeka Zurampic, te je redovito pratiti tijekom liječenja, npr. 4 puta godišnje, na temelju kliničkih okolnosti poput početne funkcije bubrega, deplecije volumena, istodobno prisutne bolesti ili istodobno primjenjivanih lijekova. Bolesnike u kojih je povišenje serumskog kreatinina veće od 1,5 puta u odnosu na vrijednost prije liječenja treba pomno pratiti. Primjenu lijeka Zurampic treba privremeno prekinuti ako razina serumskog kreatinina poraste više nego dvostruko u odnosu na vrijednost prije početka liječenja ili u slučaju apsolutne vrijednosti serumskog kreatinina veće od 4,0 mg/dl. Liječenje treba prekinuti i ako prije izmjerenja serumskog kreatinina u bolesnika koji prijavljuju simptome koji mogu upućivati na akutnu uričnu nefropatiju, uključujući bol u slabinama, mučninu ili povraćanje. Ako ne postoji drugo objašnjenje za abnormalnosti serumskog kreatinina, primjena lijeka Zurampic se ne smije ponovno započeti.

Prethodno postojeća kardiovaskularna bolest

Zbog nedostatka podataka, Zurampic se ne preporučuje u bolesnika s nestabilnom anginom, zatajenjem srca NYHA (*New York Heart Association*) stadija III ili IV, nekontroliranom hipertenzijom ili nedavnim infarktomiokarda, moždanim udarom ili dubokom venskom trombozom unutar posljednjih 12 mjeseci. Za kardiovaskularne bolesnike čije je stanje stabilno, mora se redovito provoditi procjena omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir koristi sniženja razine urata naspram mogućeg povećanja srčanih rizika (vidjeti dio 4.8).

Akutni napadaji gihta

Nakon početka liječenja lijekom Zurampic mogu se javiti akutni napadaji gihta. Do toga dolazi zbog smanjenja razina mokraćne kiseline u serumu, što rezultira mobilizacijom urata iz zaliha u tkivima. Preporučuje se profilaksa akutnih napadaja gihta kolhicinom ili NSAIL-ovima tijekom najmanje 5 mjeseci prilikom započinjanja liječenja lijekom Zurampic (vidjeti dio 4.2).

U slučaju akutnog napadaja gihta nije potrebno prekinuti primjenu lijeka Zurampic. Akutni napadaj gihta treba liječiti istodobno, kako je prikladno za pojedinog bolesnika. Kontinuirano liječenje lijekom Zurampic smanjuje učestalost akutnih napadaja gihta.

Učinak CYP2C9 genotipa

Bolesnike za koje je poznato da su spori CYP2C9 metabolizatori treba liječiti s oprezom, jer mogući rizik od štetnih učinaka povezanih s bubrežima može biti povećan (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Klinički značajne interakcije s drugim lijekovima

Supstrati CYP3A

Lesinurad je blagi do umjereni induktor CYP3A (vidjeti dio 4.5). Indukcijski učinak lesinurada treba se očekivati nakon 2 do 3 tjedna kontinuirane istodobne primjene s lijekom Zurampic. Preporučuje se dodatno praćenje lipida i krvnog tlaka u bolesnika koji uzimaju lijekove koji su osjetljivi supstrati CYP3A za sniženje lipida (poput lovastatina ili simvastatina) ili sniženje krvnog tlaka (poput amlodipina, felodipina ili nisoldipina), s obzirom da njihova djelotvornost može biti smanjena (vidjeti dio 4.5).

Hormonski kontraceptivi

Hormonski kontraceptivi, uključujući oralne, injekcijske i transdermalne oblike te implantate, mogu biti nepouzdana kada se primjenjuju istodobno s lijekom Zurampic. Bolesnice reproduktivne dobi trebaju koristiti dodatne metode kontracepcije i ne smiju se pouzdati samo na hormonsku kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Zurampic (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Vrlo stare osobe (u dobi od ≥ 75 godina)

Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi od 75 ili više godina je ograničeno. Potreban je oprez prilikom liječenja ovih bolesnika lijekom Zurampic.

Sekundarna hiperuricemija

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa sekundarnom hiperuricemijom uključujući primatelje presađak organa).

Netolerancija na laktozu

Zurampic sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem netolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Salicilati

Pri dozama višima od 325 mg dnevno, salicilati mogu smanjiti djelovanje lesinurada na sniženje razine mokraćne kiseline u serumu, te se ne smiju primjenjivati istodobno s lijekom Zurampic. Opaženo je konzistentno sniženje razine mokraćne kiseline u serumu u bolesnika u kojih su primjenjivane niske doze acetilsalicilatne kiseline u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kombinaciji s alopurinolom ili febuksostatom. Ne postoje restrikcije za doze salicilata od 325 mg ili manje dnevno (tj. za kardiovaskularnu protekciju).

Tiazidni diuretici

Opaženo je konzistentno sniženje razine mokraćne kiseline u serumu u bolesnika u kojih su primjenjivani tiazidni diuretici u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kombinaciji s alopurinolom ili febuksostatom.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci lesinurada na druge lijekove

Supstrati CYP3A

Blaga do umjerena indukcija CYP3A lesinuradom može smanjiti izloženost istodobno primjenjivanim lijekovima u plazmi, koji su osjetljivi supstrati CYP3A. U ispitivanjima interakcija provedenima na zdravim ispitanicima s lijekom Zurampic i supstratima CYP3A, lesinurad je smanjio koncentracije sildenafil i amlodipina u plazmi. Moguća je interakcija inhibitora HMG-CoA reduktaze koji su osjetljivi supstrati CYP3A s lesinuradom. U pivotalnim je kliničkim ispitivanjima bio veći udio bolesnika u kojih je bila potrebna promjena istodobno primjenjivanog lijeka za sniženje lipida ili antihipertenzivnog lijeka koji su supstrati CYP3A kada se Zurampic primjenjivao u dozi od 200 mg u

kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze nego u bolesnika liječenih placebom u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze (35% naspram 28%). Treba uzeti u obzir mogućnost smanjene djelotvornosti istodobno primjenjivanih lijekova koji su supstrati CYP3A te je potrebno pratiti njihovu djelotvornost (npr. krvni tlak i razinu kolesterola) (vidjeti dio 4.4).

Varfarin

U ispitivanju interakcija provedenom na zdravim ispitanicima uz višestruke doze lijeka Zurampic od 400 mg i jednokratnu dozu varfarina (25 mg), lesinurad je doveo do smanjenja u izloženosti R-varfarinu (manje aktivan enantiomer) i nije imao učinak na izloženost S-varfarinu (aktivniji enantiomer). Nadalje, lesinurad je doveo do smanjenja međunarodnog normaliziranog omjera (INR, od engl. *international normalised ratio*) i protrombinskog vremena (PV) od 6 – 8%. Potrebno je primijeniti standardno praćenje INR-a, te nisu potrebne dodatne mjere.

Hormonski kontraceptivi

Lesinurad je blagi do umjereni induktor CYP3A i prema tome može sniziti koncentracije nekih hormonskih kontraceptiva u plazmi te time smanjiti učinkovitost kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Supstrati CYP2B6

Na temelju *in vitro* podataka, lesinurad može biti blagi induktor CYP2B6, ali ova interakcija nije klinički ispitana. Prema tome, preporučuje se pratiti bolesnike zbog smanjene djelotvornosti supstrata CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz) prilikom istodobne primjene s lijekom Zurampic.

Temeljeno na ispitivanjima interakcija u zdravih ispitanika ili bolesnika s gihtom, Zurampic ne stupa u klinički značajne interakcije s NSAID-ovima (naproksenom i indometacinom), kolhicinom, repaglinidom, tolbutaminom, febuksostatom ili alopurinolom. Zurampic blago smanjuje izloženost oksipurinolu (supstratu URAT1), glavnom metabolitu alopurinola; međutim, učinak na sniženje razine mokraćne kiseline bio je značajno veći za kombinaciju s alopurinolom nego za pojedinačne lijekove.

Učinci drugih lijekova na lesinurad

Inhibitori i induktori CYP2C9

Izloženost lesinuradu povećava se kada se on primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP2C9. Flukonazol, umjereni inhibitor CYP2C9, povećao je AUC (56%) i C_{max} (38%) lesinurada, kao i količinu nepromijenjenog lesinurada izlučenog u mokraći. Očekuje se da će i drugi umjereni inhibitori CYP2C9, poput amiodarona, također utjecati na farmakokinetiku lesinurada u sličnoj mjeri. Prema tome, preporučuje se oprez kada se Zurampic primjenjuje u bolesnika koji uzimaju umjerene inhibitore CYP2C9. Očekuje se smanjenje izloženosti lesinuradu kada se primjenjuje istodobno s induktorima CYP2C9 (npr. karbamazepin, umjereni induktor CYP2C9). Potrebno je pratiti bolesnika zbog smanjene djelotvornosti kada se Zurampic primjenjuje istodobno s induktorima CYP2C9.

Rifampicin

Rifampicin, inhibitor OATP-a i induktor CYP2C9, smanjio je izloženost lesinuradu i blago je smanjio količinu nepromijenjenog lesinurada izlučenog u mokraći bez klinički značajnog učinka. Izostanak zamijećene interakcije može biti posljedica kombinacije indukcije CYP2C9 i inhibicije OATP1B1 i 1B3.

Inhibitori epoksid hidrolaze

Inhibitori mikrosomalne epoksid hidrolaze (mEH) (npr. valproatna kiselina, valpromid) mogu utjecati na metabolizam lesinurada. Zurampic se ne smije primjenjivati istodobno s inhibitorima mEH.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lesinurada u trudnica.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na

reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Zurampic tijekom trudnoće. Žene reproduktivne dobi ne smiju se pouzdati samo u hormonsku kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Zurampic (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u štakora pokazali su da se lesinurad izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Zurampic se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nije ispitan učinak lesinurada na plodnost u ljudi. U štakora, primjena lesinurada nije imala učinak na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lesinurad ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Zurampic u dozi od 200 mg procijenjena je u kliničkim ispitivanjima kombinirane terapije faze 3 (uključujući nastavke ispitivanja). Najčešće prijavljane nuspojave tijekom liječenja lijekom Zurampic u dozi od 200 mg su gripa, gastroezofagealna refluksna bolest, glavobolja i povišen kreatinin u krvi. Ozbiljne nuspojave: zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega i nefrolitijaza su se javile manje često (manje od jedan slučaj na 100 bolesnika) (vidjeti Tablicu 1). U kliničkim ispitivanjima, većina je nuspojava bila blagog do umjerenog intenziteta i razriješena je uz nastavak liječenja lijekom Zurampic. Najčešća nuspojava koja je dovela do prekida primjene lijeka Zurampic bila je povišen kreatinin u krvi (0,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

U Tablici 1 prikazane su nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima u kojih je primijenjen Zurampic u dozi od 200 mg jedanput dnevno u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze, alopurinolom ili febuksostatom.

Tablica 1 Nuspojave po organskim sustavima i učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>	Gripa		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			Preosjetljivost*
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Dehidracija	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Gastroezofagealna refluksna bolest		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Zatajenje bubrega* Oštećenje funkcije bubrega Nefrolitijaza	
<i>Pretrage</i>	Povišen kreatinin u krvi		

*Fotodermatoza, reakcija fotoosjetljivosti, alergijski dermatitis, pruritus i urtikarija.

**Uključuje preporučene pojmove: zatajenje bubrega, kronično zatajenje bubrega i akutno zatajenje bubrega.

Opis odabranih nuspojava

Bubrežni događaji

Zurampic uzrokuje pojačano izlučivanja mokraćne kiseline bubrežima, što može dovesti do prolaznih povišenja razine serumskog kreatinina, nuspojava povezanih s bubrežima i bubrežne kamence. Iako su ispitivane druge doze, preporučena doza lijeka Zurampic je 200 mg jedanput dnevno, u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze.

U tri 12-mjesečna placebo kontrolirana ispitivanja lijeka Zurampic u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze u usporedbi sa samo inhibitorom ksantin oksidaze (uz placebo), razina serumskog kreatinina povisila se za 1 do 2 puta u odnosu na početnu vrijednost u 3,9% bolesnika liječenih lijekom Zurampic u dozi od 200 mg, 10% bolesnika liječenih lijekom Zurampic u dozi od 400 mg te 2,3% bolesnika liječenih placebo; do dvostrukog ili većeg povišenja razine serumskog kreatinina u odnosu na početnu vrijednost došlo je u 1,8% bolesnika u kojih je primjenjivan Zurampic u dozi od 200 mg, te 6,7% bolesnika u kojih je primjenjivan Zurampic u dozi od 400 mg i u 0% bolesnika koji su primali placebo. Ova su povišenja serumskog kreatinina općenito razriješena, većinom bez prekida liječenja. Nuspojave povezane s bubrežima prijavljene su u bolesnika liječenih lijekom Zurampic u dozi od 200 mg (5,7%) i dozi od 400 mg (11,8%) u usporedbi s placebo (4,5%), rezultirajući prekidom liječenja u 1,2%, 3,3% odnosno 1% slučajeva (vidjeti dio 4.4). Najčešća nuspojava povezana s bubrežima bila je povišena razina kreatinina u krvi (4,3% za Zurampic u dozi od 200 mg i 7,8% za Zurampic u dozi od 400 mg, u usporedbi s 2,3% za placebo). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, incidencija nuspojava povezanih s bubrežima bila je slična u svim terapijskim skupinama: Zurampic u dozi od 200 mg (12,7%), Zurampic u dozi od 400 mg (16,3%) i placebo (13,3%). Ozbiljne nuspojave povezane s bubrežima, npr. akutno zatajenje bubrega i oštećenje funkcije bubrega, prijavljene su u bolesnika liječenih lesinuradom u dozi od 400 mg (1%) i placebo (0,4%), te nisu prijavljene u bolesnika liječenih lesinuradom u dozi od 200 mg. Uključujući dugotrajne nastavke ispitivanja kombiniranog liječenja, incidencija ozbiljnih nuspojava povezanih s bubrežima (uključujući akutno zatajenje bubrega) na 100 bolesnik-godina izloženosti bila je 0,4 za Zurampic u dozi od 200 mg, odnosno 1,4 za Zurampic u dozi od 400 mg u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze (vidjeti

dijelove 4.2 i 4.4). Podaci iz dugotrajnih nastavaka ispitivanja do 24 mjeseca pokazali su bubrežni sigurnosni profil dosljedan onom opaženom u placebo kontroliranim ispitivanjima.

U 6-mjesečnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju monoterapije lijekom Zurampic, nuspojave povezane s bubrezima odnosno ozbiljne nuspojave povezane s bubrezima (uključujući akutno zatajenje bubrega) prijavljene su u 17,8% odnosno 4,7% bolesnika u kojih je primjenjivan samo lijek Zurampic u dozi od 400 mg, dok u bolesnika koji su primali placebo nisu prijavljene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Među ozbiljnim nuspojavama povezanim s bubrezima: zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega i oštećenje funkcije bubrega prijavljeni su u 1,9%, 1,9% odnosno 0,9% bolesnika u kojih je primjenjivana monoterapija lesinuradom u dozi od 400 mg, dok u bolesnika koji su primali placebo nisu prijavljene. S obzirom da je incidencija teških nuspojava povezanih s bubrezima bila povećana tijekom monoterapije, u usporedbi s kombiniranom terapijom s inhibitorom ksantin oksidaze, Zurampic se ne smije primjenjivati kao monoterapija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Bolesnicima s anamnezom bubrežnih kamenaca bilo je dozvoljeno uključivanje u 12-mjesečna ispitivanja lijeka Zurampic u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze. U ovim ispitivanjima, nuspojave bubrežnih kamenaca (od kojih je najčešća nefrolitijaza) prijavljene su u bolesnika liječenih lijekom Zurampic u dozi od 200 mg (0,6%), u dozi od 400 mg (2,5%) i placebo (1,7%).

Kardiovaskularna sigurnost

U randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinirane terapije, incidencije bolesnika s potvrđenim velikim neželjenim kardiovaskularnim događajima (MACE, od engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*) (KV smrti, ne-fatalni infarkt miokarda ili ne-fatalni moždani udar) na 100 bolesnik-godina izloženosti bile su: 0,71 (95% CI 0,23, 2,21) za placebo, 0,96 (95% CI 0,36, 2,57) za Zurampic u dozi od 200 mg te 0,94 (95% CI 0,97, 3,87) za Zurampic u dozi od 400 mg, kada se primjenjuje u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze. Uzročna povezanost s lijekom Zurampic još nije ustanovljena. Svi bolesnici koji su imali MACE događaj liječeni lijekom Zurampic u dozi od 200 mg imali su i zatajenje srca, moždani udar ili infarkt miokarda u anamnezi. Post-hoc analiza u podskupini bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom na početku liječenja (definirano kao prolazni ishemijski napad, angina pectoris, zatajenje srca, infarkt miokarda, periferna vaskularna bolest i/ili moždani udar) pokazala je da je incidencija velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja bila 1/52 za placebo i 4/53 za Zurampic u dozi od 200 mg, prilikom istodobne primjene s inhibitorom ksantin oksidaze.

Preosjetljivost

Tijekom kliničkog programa s lesinuradom prijavljeni su rijetki slučajevi preosjetljivosti (fotodermatoza, reakcija fotosjetljivosti, alergijski dermatitis, pruritus i urtikarija). Nijedan od tih slučajeva nije bio ozbiljan niti je zahtijevao hospitalizaciju.

Ostale posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nisu zamijećene sveukupne razlike u sigurnosti lijeka Zurampic u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL od 30 do 89 ml/min) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifično liječenje u slučaju predoziranja te nisu ustanovljeni simptomi predoziranja. U slučaju predoziranja, liječenje bolesnika treba biti simptomatsko i suportivno, uključujući odgovarajuću hidraciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje gihta, pripravci koji povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline
ATK oznaka: M04AB05

Mehanizam djelovanja

Lesinurad je selektivni inhibitor ponovne apsorpcije mokraćne kiseline koji inhibira transporter mokraćne kiseline URAT1. URAT1 je odgovoran za većinu ponovne apsorpcije mokraćne kiseline iz lumena bubrežnih kanalića. Inhibicijom URAT1, lesinurad povećava izlučivanje mokraćne kiseline i time snižava razinu mokraćne kiseline u serumu (sUA, od engl. *serum uric acid*). Lesinurad također inhibira OAT4, transporter mokraćne kiseline uključen u hiperuricemiju uzrokovanu diuretikom.

Lesinurad primijenjen u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze povećava izlučivanje i smanjuje stvaranje mokraćne kiseline, što rezultira jačim sniženjem sUA. Lesinurad se smije primjenjivati samo u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze zato što primjenom u kombinaciji smanjuje količinu mokraćne kiseline dostupne za izlučivanje i smanjuje rizik od događaja povezanih s bubrežima.

Farmakodinamički učinci

Učinci na razinu mokraćne kiseline u serumu i izlučivanje mokraćne kiseline bubrežima

U zdravih ispitanika, lesinurad u dozi od 200 mg snizio je razinu mokraćne kiseline u serumu i povišio bubrežni klirens i frakcijsko izlučivanje mokraćne kiseline. Srednja smanjenja razine mokraćne kiseline u serumu nakon primjene samo lijeka Zurampic u dozi od 200 mg bila su približno 46% nakon 6 sati, odnosno 26% nakon 24 sata. Kada se Zurampic u dozi od 200 mg primijenio zajedno s inhibitorom ksantin oksidaze (tj. febuksostatom), opažena su dodatna smanjenja razine mokraćne kiseline u serumu od 25% nakon 6 sati, odnosno 19% nakon 24 sata.

Učinak na repolarizaciju srca

U zdravih ispitanika, lesinurad u dozama do 1600 mg nije pokazao učinak na EKG parametre (uključujući QTc interval).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Zurampic u dozi od 200 mg i 400 mg jedanput dnevno ispitana je u 3 multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u 1537 odraslih bolesnika (13% ovih bolesnika bili su starije osobe, u dobi od ≥ 65 godina) s hiperuricemijom i gihtom, u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze, alopurinolom (CLEAR1 i CLEAR2) ili febuksostatom (CRYSTAL). Sva ispitivanja trajala su 12 mjeseci i u bolesnika je primijenjeno profilaktičko liječenje akutnih napadaja gihta kolhicinom ili NSAIL-ovima tijekom prvih 5 mjeseci liječenja lesinuradom.

Temeljeno na ovim ispitivanjima, Zurampic se preporučuje samo u dozi od 200 mg jedanput dnevno u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Zurampic kao dodatak alopurinolu u bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom

U ispitivanjima CLEAR1 i CLEAR2 uključeni su bolesnici s gihtom koji su liječeni stabilnom dozom alopurinola od najmanje 300 mg (ili 200 mg u slučaju umjerenog oštećenja funkcije bubrega), koji su imali razine mokraćne kiseline u serumu iznad 6,5 mg/dl i u kojih su prijavljena najmanje 2 akutna napadaja gihta u prethodnih 12 mjeseci. U oba ispitivanja, 61% bolesnika imalo je blago do umjereno

oštećenje funkcije bubrega, a 19% ih je imalo tofe na početku ispitivanja. Bolesnici su nastavili uzimati svoju dozu alopurinola i randomizirani su u omjeru 1:1:1 za primjenu lijeka Zurampic u dozi od 200 mg, lijeka Zurampic u dozi od 400 mg ili placeba jedanput dnevno.

Primarni ishod djelotvornosti u CLEAR1 i CLEAR2 ispitivanjima bio je udio bolesnika koji su postigli ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu manju od 6 mg/dl do šestog mjeseca. U oba ispitivanja, značajno je više bolesnika liječenih lijekom Zurampic u dozi od 200 mg u kombinaciji s alopurinolom postiglo ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu manju od 6 mg/dl do šestog i do dvanaestog mjeseca u usporedbi s bolesnicima u kojih je primijenjen placebo u kombinaciji s alopurinolom (vidjeti Tablicu 2).

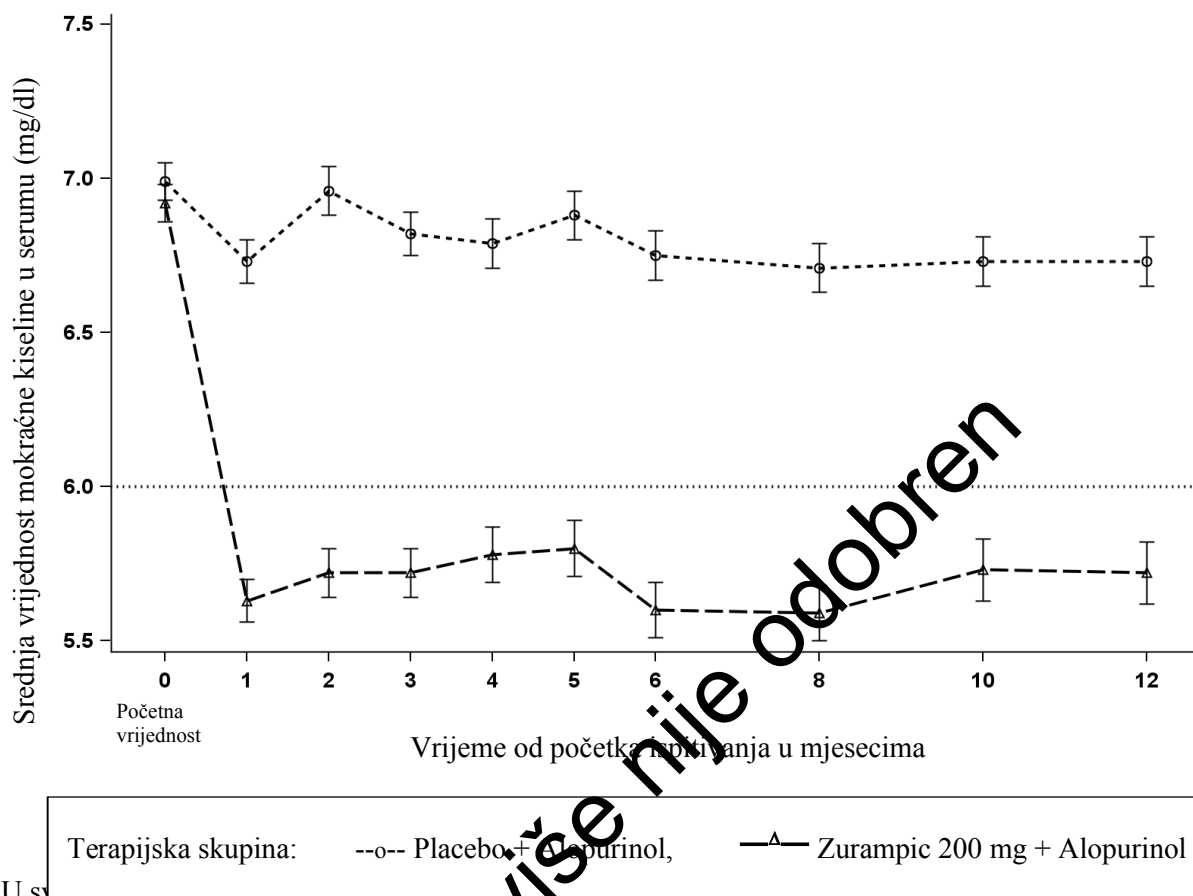
Stabilnost održanog odgovora na liječenje dokazana je s većim udjelom u bolesnika liječenih lijekom Zurampic u dozi od 200 mg u kombinaciji s alopurinolom koji su postigli ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu pri svakom posjetu tijekom 3 uzastopna mjeseca (4., 5. i 6. mjesec) u usporedbi s bolesnicima liječenjima placebo u kombinaciji s alopurinolom (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2 Udio bolesnika koji su postigli ciljne razine mokraćne kiseline u serumu (<6 mg/dl) uz primjenu lijeka Zurampic u kombinaciji s alopurinolom – združeni podaci iz ispitivanja CLEAR1 i CLEAR2

	Udio bolesnika koji su postigli ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu (<6,0 mg/dl) N (%)		Razlika udjela (95% C.I.)
Vremenska točka	Placebo + alopurinol N=407	Zurampic 200 mg + alopurinol N=405	Zurampic 200 mg naspram placeba
4., 5. i 6. mjesec	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21, 0,32)
6. mjesec	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23, 0,36)
12. mjesec	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18, 0,31)

Kada se Zurampic primijenio zajedno s alopurinolom uzrokovao je trenutno smanjenje srednje razine mokraćne kiseline u serumu, u usporedbi s placebo, koje je bilo dugoročno održano u onih bolesnika koji su nastavili liječenje (vidjeti Sliku 1).

Slika 1 Srednje razine mokraćne kiseline u serumu u združenim kliničkim ispitivanjima kombinacije lijeka Zurampic i alopurinola u bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom (sUA ≥ 6 mg/dl) na liječenje samo alopurinolom



U usporedbi s bolesnicima koji su bili liječeni kombinacijom placeba i alopurinola, kombinaciji s alopurinolom, u usporedbi s onima liječenima kombinacijom placeba i alopurinola, postigao razinu mokraćne kiseline u serumu manju od 5 mg/dl do 6. mjeseca (CLEAR1: 29% naspram 10%; CLEAR2: 35% naspram 5%).

Zurampic u kombinaciji s febeksostatom kod gihta s tofima

U ispitivanje CRYSTAL bili su uključeni bolesnici s gihtom i mjerljivim tofima. U bolesnika je primjenjivan febeksostatom u dozi od 80 mg jedanput dnevno tijekom 3 tjedna nakon čega su randomizirani u omjeru 1:1 za primjenu lijeka Zurampic u dozi od 200 mg, lijeka Zurampic u dozi od 400 mg ili placeba jedanput dnevno u kombinaciji s febeksostatom. Šezdeset i šest posto bolesnika imalo je blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega. Pedeset posto bolesnika imalo je početnu razinu sUA od $\geq 5,0$ mg/dl, postignutu nakon 3 tjedna liječenja samo s febeksostatom.

Kada se Zurampic primijenio zajedno s febeksostatom uzrokovao je trenutno smanjenje srednje razine mokraćne kiseline u serumu, u usporedbi s placebom, koje je dugoročno održano u onih bolesnika koji su nastavili liječenje.

U podskupini bolesnika s početnom vrijednosti sUA $\geq 5,0$ mg/dl, nakon 3 tjedna liječenja febeksostatom, značajna razlika je postignuta prilikom svih posjeta u ispitivanju za Zurampic u dozi od 200 mg u kombinaciji s febeksostatom u usporedbi s kombinacijom placeba i febeksostata (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3 Udio bolesnika s početnom vrijednosti sUA >5,0 mg/dl koji su postigli ciljne razine mokraćne kiseline u serumu (<5 mg/dl) uz liječenje lijekom Zurampic u kombinaciji s febeksostatom

	Udio bolesnika koji su postigli ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu (<5,0 mg/dL) N(%)		Razlika udjela (95% C.I.)
Vremenska točka	Placebo + febeksostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febeksostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg naspram placeba
4., 5. i 6. mjesec	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12, 0,42)
6. mjesec	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03, 0,38)
12. mjesec	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05, 0,39)

Primarni ishod u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U skladu sa sveukupnom populacijom, udio bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL od 30 do 89 ml/min) koji su postigli ciljne razine mokraćne kiseline u serumu nakon 6 mjeseci bio je 56% za Zurampic u dozi od 200 mg, naspram 29% za placebo, kada su se primjenjivali u kombinaciji s alopurinolom, te 40% za Zurampic u dozi od 200 mg, naspram 26% za placebo kada su se primjenjivali u kombinaciji s febeksostatom u bolesnika s početnom vrijednosti sUA >5,0 mg/dl.

Klinički ishodi – akutni napadaji gihta koja zahtijevaju liječenje

Stope akutnih napadaja gihta koje je potrebno liječiti bile su niske i usporedive s placebom u posljednjih 6 mjeseci randomiziranih ispitivanja (nakon što je prekinuto profilaktičko liječenje akutnih napadaja), uz medijan rezultata jednak nuli. U dugotrajnim, nekontroliranim nastavcima ispitivanja, stope akutnih napadaja gihta koja je potrebno liječiti dodatno su se smanjile u 60% ispitanika koji su bili uključeni u nastavke ispitivanja i nastavili liječenje lijekom Zurampic u dozi od 200 mg u kombinaciji s alopurinolom ili febeksostatom tijekom dodatne godine liječenja.

Klinički ishodi – povlačenje i smanjenje tofa

U ispitivanju CRYSTAL, udio ispitanika u kojih je postignuto potpuno povlačenje (definirano kao 100 %-tno povlačenje najmanje jednog ciljnog tofa i bez znakova progresije bilo kojeg tofa) jednog ili više ciljnih tofa bio je veći u skupini liječenoj lijekom Zurampic u dozi od 200 mg u kombinaciji s febeksostatom, u usporedbi s kombinacijom placeba i febeksostata, iako razlika nije bila statistički značajna (26% u usporedbi s 21%). Nakon nastavka liječenja lijekom Zurampic u dozi od 200 mg u kombinaciji s febeksostatom tijekom 24 mjeseca, udio bolesnika u kojih je došlo do potpunog povlačenja najmanje jednog ciljnog tofa povećao se na 53%.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zurampic u svim podskupinama pedijatrijske populacije, za liječenje i prevenciju hiperuricemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost lesinurada je otprilike 100%. Lesinurad se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Nakon primjene jednokratne oralne doze lesinurada, bilo u stanju sitosti ili natašte, maksimalne koncentracije u plazmi ($C_{\max}$) postignute su unutar 1 do 4 sata. Izloženosti lesinuradu ($C_{\max}$ i AUC) povećavale su se proporcionalno jednokratnoj dozi lesinurada od 5 do 1200 mg. U stanju sitosti, nakon jednokratne doze lesinurada od 200 mg, geometrijske srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC lesinurada bile su 6 µg/ml odnosno 29 µg/sat/ml. Nije bilo jasnog utjecaja sadržaja masti u obroku na farmakokinetiku lesinurada. U kliničkim ispitivanjima, Zurampic je primjenjivan s hranom jer je sniženje razine mokraćne kiseline u serumu bilo poboljšano u uvjetima sitosti.

Zurampic se primjenjuje kao smjesa atropoizomera lesinurada u omjeru 50:50. Omjer AUC(0-24) vrijednosti za atropoizomer 1 naspram atropoizomera 2 bio je 44:56 zbog toga što se atropoizomer 1 opsežnije metabolizira u odnosu na atropoizomer 2, zbog čega atropoizomer 1 ima manju izloženost u plazmi od atropoizomera 2.

Distribucija

Lesinurad se opsežno veže na proteine u plazmi (više od 98%), uglavnom na albumin. Vezanje na proteine u plazmi nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Srednji volumen distribucije lesinurada u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene bio je otprilike 20 litara. Srednji omjeri AUC i $C_{\max}$ lesinurada u plazmi u odnosu na krv bili su otprilike 1,8, što ukazuje da je radioaktivnost uvelike zadržana u plazmi i nije se opsežno proširila ili preraspodijelila u crvene krvne stanice.

Biotransformacija

Oksidativni metabolizam lesinurada uglavnom se odvija putem citokroma P450 (CYP) 2C9, do intermedijarnog metabolita M3c (nije otkriven *in vivo*) koji se naknadno metabolizira putem mEH do metabolita M4; doprinos CYP1A1, CYP2C19 i CYP3A4 metabolizmu lesinurada je minimalan. Atropoizomer 1 opsežno se metabolizira putem CYP2C9, dok se atropoizomer 2 minimalno metabolizira i putem CYP2C9 i CYP3A4. Nije jasno je li izloženost metabolitima u plazmi minimalna. Nije poznato doprinose li metaboliti učinku lesinurada na sniženje razine mokraćne kiseline.

Eliminacija

Bubrežni klirens je 25,6 ml/min ($CV = 36\%$). Lesinurad je u velikoj mjeri vezan na proteine i bubrežni klirens je visok (u usporedbi s teorijskom brzinom glomerularne filtracije u ljudi), što ukazuje da aktivna sekrecija ima važnu ulogu u izlučivanju lesinurada putem bubrega. Unutar 7 dana nakon jednokratne doze radioaktivno obilježene lesinurada, 63% primijenjene radioaktivne doze bilo je nađeno u mokraći, a 32% primijenjene radioaktivne doze bilo je nađeno u stolici. Većina radioaktivnosti nađene u mokraći (>60% doze) javila se unutar prva 24 sata. Nepromijenjeni lesinurad u mokraći činio je otprilike 30% doze. Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) lesinurada iznosilo je otprilike 5 sati nakon jednokratne doze. Lesinurad se ne akumulira nakon primjene višestrukih doza.

Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene višestrukih doza lijeka Zurampic jedanput dnevno, nije bilo dokaza o promjenama farmakokinetičkih svojstava ovisnih o vremenu te je očuvana proporcionalnost doze.

In vitro procjena interakcija

Lesinurad se pretežno metabolizira putem CYP2C9 i mEH, te u manjoj mjeri putem CYP1A1, CYP2C19 i CYP3A. *In vitro*, lesinurad je inhibitor CYP2C8, ali ne i CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 i mEH. Dodatno, lesinurad je *in vitro* induktor CYP2B6 i CYP3A preko CAR/PXR. *In vivo*, lesinurad nije ni inhibitor ni induktor CYP2C9 i 2C8, ali je blagi do umjereni induktor CYP3A. CYP2B6 nije ispitan *in vivo*.

Lesinurad je supstrat OATP1B1, OAT1, OAT3 i OCT1. *In vitro*, lesinurad je inhibitor OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 i OCT1, pri klinički relevantnim koncentracijama u plazmi. Međutim, *in vivo* aktivnost OATP1B1, OAT1, OAT3 i OCT1 nije bila pod utjecajem lesinurada. Lesinurad nije *in vitro* inhibitor P-glikoproteina, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Analiza populacijske farmakokinetike kliničkih podataka u bolesnika s gihtom liječenih do 12 mjeseci procijenila je povećanja u izloženosti lesinuradu od otprilike 12%, 31% odnosno 65% u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega.

Nakon primjene jednokratne doze lesinurada u osoba s oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s onima koji imaju normalnu funkciju bubrega, vrijednosti C_{max} odnosno AUC lesinurada bile su 36% odnosno 30% veće (200 mg) u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL 60 do 89 ml/min), 20% odnosno 73% veće (200 mg) i 3% odnosno 50% (400 mg) veće u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL 30 do 59 ml/min) te 13% više odnosno 113% veće (400 mg) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL <30 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne doze lesinurada u dozi od 400 mg u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, vrijednost C_{max} lesinurada bila je usporediva, dok je vrijednost AUC lesinurada bila 7% odnosno 33% veća u usporedbi s osobama s normalnom funkcijom jetre. Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre.

Spori CYP2C9 metabolizatori

Otp rilike polovica oralne doze lesinurada se izlučuje metabolizmom putem CYP2C9. Učinak CYP2C9 genotipa na farmakokinetiku lesinurada ispitan je u 8 zdravih ispitanika i 59 bolesnika s gihtom, nakon doziranja lesinurada jedanput dnevno u dozama od 200 mg do 600 mg, uz odsutnost ili prisutnost inhibitora kvantitativnih oksidaze. Pri dozi od 400 mg, kada se uspoređuje s brzim CYP2C9 metabolizatorima (CYP2C9 *1/*1 [N = 41]), opažena je povišena izloženost lesinuradu u intermedijarnih CYP2C9 metabolizatora (CYP2C9 *1/*3 [N = 4], povećanje AUC od otprilike 22%) te u sporih CYP2C9 metabolizatora (CYP2C9 *3/*3 [N = 1], povećanje AUC od otprilike 111%) praćena povećanim izlučivanjem lesinurada putem bubrega. Međutim, pojedine vrijednosti bile su dobrano unutar raspona opaženog u brzim metabolizatorima.

Zurampic se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika za koje je poznato ili se sumnja da su spori CYP2C9 metabolizatori, s obzirom na prethodnu anamnezu ili iskustvo s drugim supstratima CYP2C9 (vidjeti dio 4.4).

Ostale posebne populacije

S obzirom na analizu populacijske farmakokinetike, ne postoji klinički značajan utjecaj dobi, spola, rase ili etničke pripadnosti na farmakokinetiku lesinurada. Na temelju simulacija farmakokinetičkog modeliranja, predviđa se da će u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i smanjenom aktivnosti CYP2C9 (istodobna primjena inhibitora CYP2C9 ili je osoba spori CYP2C9 metabolizator) biti prisutno povećanje vrijednosti AUC od približno 200%, u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega i nepromijenjenom aktivnosti CYP2C9.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu pokazali posebne rizike za ljude, s obzirom na konvencionalna ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromeloza
mikrokristalična celuloza
laktoza hidrat
krospovidon tipa A
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid
triacetin
boja *Indigo Carmine*
boja *Brilliant Blue FCF*

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne mjere pri čuvanju lijeka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni (PVC/PVDC/Aluminij) blister s 10 ili 14 (kalendarski blister) tableta.
Veličine pakiranja od 10, 28, 30, 98 tableta u neperforiranim blisterima.
Veličina pakiranja od 100 x 1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Njemačka
Tel.: +49-241-569-0

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1080/001 10 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1080/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1080/003 30 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1080/004 98 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1080/005 100x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

DD/MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA IZUSTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba postaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

• Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): kako bi istražio kardiovaskularni rizik povezan s izloženosti lesinuradu, uglavnom u bolesnika s anamnezom kardiovaskularnih poremećaja, nositelj odobrenja će provesti opservacijsko prospektivno ispitivanje u skladu s dogovorenim protokolom i dostaviti rezultate.	2. kvartal 2019.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zurampic 200 mg filmom obložene tablete
lesinurad

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lesinurada.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1080/001 10 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1080/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1080/003 30 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1080/004 98 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1080/005 100x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRANDELOVOM PISMU

zurampic 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

< PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj} >

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NEPERFORIRANI BLISTER (10 TABLETA)

PERFORIRANI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

KALENDARSKI BLISTER (14 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA

Zurampic 200 mg tablete
lesinurad

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Grünenthal GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zurampic 200 mg filmom obložene tablete lesinurad

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zurampic i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zurampic
3. Kako uzimati Zurampic
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zurampic
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zurampic i za što se koristi

Zurampic sadrži djelatnu tvar lesinurad i primjenjuje se za liječenje gihta u odraslih bolesnika tako što smanjuje razine uratne (mokraćne) kiseline u krvi. Zurampic se mora primjenjivati zajedno s alopurinolom ili febuksostatom, lijekovima koji se nazivaju „inhibitori ksantin oksidaze“ i također se primjenjuju za liječenje gihta tako što smanjuju količinu mokraćne kiseline u Vašoj krvi.

Vaš liječnik će propisati Zurampic ako lijek koji trenutno uzimate ne kontrolira Vaš giht. Zurampic morate uzimati zajedno s alopurinolom ili febuksostatom.

Kako Zurampic djeluje

Giht je vrsta artritisa uzrokovana nakupljanjem kristala urata u zglobovima. Snižanjem količine mokraćne kiseline u krvi, Zurampic zaustavlja to nakupljanje i može spriječiti daljnje oštećenje zglobova.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zurampic

Nemojte uzimati Zurampic:

- ako ste alergični na lesinurad ili neki drugi sastojak ovog lijeka (navedeni u dijelu 6).
- ako imate „sindrom lize tumora“ – brzi raspad stanica raka koji može uzrokovati visoke razine mokraćne kiseline
- ako imate „Lesch-Nyhanov sindrom“ – rijetku nasljednu bolest koja počinje u djetinjstvu kada postoji previše mokraćne kiseline u krvi
- ako Vaši bubrezi rade jako slabo ili imate „završni stadij bolesti bubrega“
- ako Vam je transplantiran bubreg
- ako ste na dijalizi bubrega

Nemojte uzimati Zurampic ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zurampic.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zurampic.

Obratite pažnju na nuspojave

Zurampic može uzrokovati ozbiljne probleme s bubrežima (vidjeti dio 4), koji mogu biti češći ako se Zurampic uzima sam (vidjeti dio 3). Vaš liječnik Vas može tražiti da obavite pretrage kako bi provjerio rad Vaših bubrega.

Prije nego uzmete lijek Zurampic, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali zatajenje srca ili druge probleme sa srcem.

Ako se Vaš giht pogorša

Neke osobe mogu imati više napadaja gihta kada počnu primjenjivati Zurampic i tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja. Ako do toga dođe, nastavite uzimati Zurampic i obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Ovaj lijek i dalje djeluje kako bi smanjio razinu mokraćne kiseline. S vremenom će se Vaši napadaji gihta rjeđe pojavljivati ako nastavite uzimati Zurampic kako Vam je savjetovao Vaš liječnik.

Vaš liječnik Vam može dati druge lijekove, poput kolhicina ili nesteroidnih protuupalnih lijekova. Oni će pomoći u sprječavanju ili liječenju simptoma napadaja gihta (iznenadna ili teška bol i oticanje zglobova). Vaš liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati te druge lijekove.

Pretrage i provjere

Vaš će liječnik provjeriti koliko dobro rade Vaši bubrezi prije početka i tijekom liječenja lijekom Zurampic. Vaš liječnik može razmotriti prekid primjene lijeka Zurampic ako Vaše krvne pretrage ukažu na promjene u radu Vaših bubrega (povišene razine kreatinina u krvi) ili ako osjetite simptome problema s bubrežima. Vaš liječnik Vam može reći da ponovno počnete uzimati Zurampic kada se poboljša funkcija Vaših bubrega.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Zurampic u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zurampic

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno jer Zurampic može utjecati na način na koji neki lijekovi djeluju. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji Zurampic djeluje.

Posebno obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova jer oni mogu stupiti u interakciju s lijekom Zurampic i Vaš liječnik to mora znati:

- acetilsalicilna kiselina – za ublažavanje vrućice i bolova – u dozama većim od 325 mg na dan
- lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka, npr. amlodipin
- lijekovi za liječenje visokih razina kolesterola, npr. simvastatin
- flukonazol – za liječenje gljivičnih infekcija
- amiodaron – za liječenje problema srčanog ritma
- valproatna kiselina, valpromid ili karbamazepin – za liječenje napadaja i poremećaja raspoloženja te sprječavanje migrena
- sildenafil – za liječenje erektilne disfunkcije
- kontraceptivi – koriste se za sprječavanje trudnoće, uključujući oralnu kontracepciju (poput „pilule“), injekcije, naljepke (flastere) i implantate
- rifampicin – za liječenje tuberkuloze
- varfarin – za sprječavanje i liječenje nastanka krvnih ugrušaka u nogama, plućima, mozgu i srcu.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zurampic.

Trudnoća i dojenje

Trebate izbjegavati uzimanje lijeka Zurampic tijekom trudnoće ili dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Zurampic utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Zurampic sadrži laktozu

Zurampic tablete sadrže laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je Vaš liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Zurampic

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Zurampic se uvijek mora uzeti zajedno s Vašom jutarnjom dozom bilo alopurinola bilo febuksostata. Nepridržavanje ovih uputa može povećati rizik od nuspojava bubrega (vidjeti dio 4).

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza je 1 tableta od 200 mg jedanput dnevno ujutro. Nemojte uzeti više od jedne (1) tablete lijeka Zurampic dnevno.

Uzimanje ovog lijeka

- uzmite lijek ujutro s hranom i vodom
- uzmite Zurampic u isto vrijeme kada i Vašu jutarnju dozu inhibitora ksantin oksidaze – alopurinola ili febuksostata. Ako uzmete samo Zurampic, veća je vjerojatnost da ćete razviti probleme s bubrezima
- tijekom dana pijte puno vode. Dobro je popiti količinu od dvije litre.

Ako prestanete uzimati lijek koji je inhibitor ksantin oksidaze, morate također prestati uzimati i Zurampic. Zurampic se nikada ne smije uzeti bez inhibitora ksantin oksidaze. Ukoliko se ove upute ne slijede, rizik od bubrenih nuspojava može biti povećan.

Ako uzmete više lijeka Zurampic nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali obavijestite svog liječnika ili otidite u najbližu bolnicu.

Ako ste zaboravili uzeti Zurampic

Ako propustite dozu lijeka Zurampic, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Pričekajte i uzmite Vašu sljedeću dozu lijeka Zurampic s Vašom sljedećom jutarnjom dozom alopurinola ili febuksostata. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni kako uzeti Vašu sljedeću dozu.

Ako prestanete uzimati Zurampic

Nemojte prestati uzimati Zurampic bez savjeta Vašeg liječnika, čak i ako se osjećate bolje.

Ako imate dodatna pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave – manje česte – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

Prestanite uzimati Zurampic i odmah posjetite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, jer to mogu biti znakovi problema s Vašim bubrezima – možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:

- bol u slabinama (ispod rebara i iznad zdjelične kosti),
- mučnina, povraćanje,
- promjene mokrenja ili poteškoće s mokrenjem,
- osjećaj umora ili loše osjećanje ili gubitak apetita.

Ostale nuspojave uključuju:

Često – mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- gripa,
- glavobolja,
- povećanje količine kreatinina u krvi – vidljivo u pretragama,
- žgaravica (vraćanje kiseline).

Manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- bubrežni kamenci,
- dehidracija (gubitak prevelike količine tekućine iz tijela).

Rijetko – mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- kožne reakcije, uključujući crvenilo, svrbež kože, osip s uzdignućima na koži (koprivnjača) i osip na koži nakon izlaganja suncu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zurampic

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili foliji blistera iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zurampic sadrži

- djelatna tvar je lesinurad.
- svaka Zurampic 200 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 200 mg lesinurada.
- drugi sastojci su:
- jezgra tablete: hipromeloza, mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat (vidjeti dio 2), krosповidon, magnezijev stearat
- film-ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid, triacetin, boja *indigo carmine*, boja *brilliant blue FCF*

Kako Zurampic izgleda i sadržaj pakiranja

Zurampic 200 mg: plave, ovalne filmom obložene tablete, dimenzija 5,7 x 12,9 mm, s utisnutom oznakom "LES200" na jednoj strani.

Zurampic 200 mg tablete su dostupne u prozirnim blisterima u pakiranjima veličine od 10, 28, 30 ili 98 tableta u neperforiranim blisterima ili 100 x 1 tableta u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Njemačka
Tel.: +49-241-569-0

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 290 52 00
beinfo@grunenthal.com

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

Grünenthal Denmark ApS
Arne Jacobsens Allé 7
2300 København S
Tlf: +45 88883200

Deutschland

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
DE-52078 Aachen
Tel: + 49 241 569-1111
service@grunenthal.com

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 290 52 00
beinfo@grunenthal.com

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Nederland

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K
NL-3621 ZA Breukelen
Tel: +31 (0)30 6046370
info.nl@grunenthal.com

Norge

Grünenthal Norway AS
C.J. Hambros Plass 2C
0164 Oslo
Tlf: +47 22996054

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501

España

Grünenthal Pharma, S.A.
C/Dr. Zamenhof, 36
E-28027 Madrid
Tel: +34 (91) 301 93 00

France

Laboratoires Grünenthal SAS
Immeuble Eurêka
19 rue Ernest Renan
CS 90001
F- 92024 Nanterre Cedex
Tél: + 33 (0)1 41 49 45 80

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Ireland

Grünenthal Pharma Ltd
4045 Kingswood Road,
Citywest Business Park
IRL – Citywest Co., Dublin
Tel: +44 (0)870 351 8960
medicalinformationie@grunenthal.com

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

Grünenthal Italia S.r.l.
Tel: +39 02 4305 1

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 550-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Portugal

Grünenthal, S.A.
Alameda Fernão Lopes, 12-8.º A
P-1495 - 190 Algés
Tel: +351 / 214 72 63 00

România

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: +49 241 569-0

Suomi/Finland

Grünenthal GmbH
Puh/Tel: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Frösundaviks allé 15
169 70 Solna
Tel: +46 (0)86434060

United Kingdom

Grünenthal Ltd
1 Stokenchurch Business Park
Ibstone Road, HP14 3FE – UK
Tel: +44 (0)870 351 8960
medicalinformationuk@grunenthal.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.