

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIÐUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zurampic 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg lesinurad.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 52,92 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulaga, 5,7 x 12,9 mm, bláar töflur.

Töflurnar eru með áletruninni „LES200“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zurampic, ásamt xantinoxidasahemli, er tettað sem viðbótarmeðferð við þvagsýrudreyra hjá fullorðnum sjúklingum með þvagsýrugigt (með eða án þvagsýrugigtarhnúta) þegar takmarki þvagsýrugildis í sermi hefur ekki verið náð með fullnægjandi skammti af xantinoxidasahemli eingöngu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Zurampic er 200 mg einu sinni á sólarhring, að morgni. Þetta er einnig hámarksskammtur (sjá kafla 4.4).

Zurampic töflur verður að gefa á sama tíma og morgunskammt xantinoxidasahemils, þ.e. allopurinols eða febuxostats. Ráðlagður lágmarksskammtur allopurinols er 300 mg, eða 200 mg fyrir sjúklinga með meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-59 ml/mín.). Ef hlé er gert á meðferð með xantinoxidasahemli þarf einnig að gera hlé á skömmun Zurampic.

Upplýsa verður sjúklinga um að aukin hætta getur verið á áhrifum á nýru ef þessum leiðbeiningum er ekki fylgt (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar eiga að drekka vel af vökva (t.d. 2 lítrar af vökva á dag).

Stefnt er að þvagsýrugildi í sermi undir 6 mg/dl (360 µmól/l). Hjá sjúklingum með þvagsýrugigtarhnúta eða viðvarandi einkenni er markmiðið að gildið fari undir 5 mg/dl (300 µmól/l). Þvagsýrugildi í sermi má kanna strax 4 vikum eftir upphaf Zurampic meðferðar.

Til að fyrirbyggja þvagsýrugigtarköst er mælt með colchicini eða bólgueyðandi gigtarlyfi sem ekki er steri (NSAID) í a.m.k. 5 mánuði eftir að meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

Sérstakir hópar

Aldraðir (≥65 ára)

Ekki þarf að aðlaga skammta miðað við aldur (sjá kafla 5.2), þó er líklegra að aldraðir séu með skerta nýrnastarfsemi (sjá leiðbeiningar um skammta fyrir skerta nýrnastarfsemi). Reynsla hjá mjög öldruðum (≥75 ára) er takmörkuð (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki má hefja notkun Zurampic hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.), sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.3 og 4.4). Byggt á verkunarhætti er ólíklegt að lesinurad nýtist hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Ekki skal hefja meðferð með Zurampic hjá nýrnaðgunn.

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-89 ml/mín.) (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Notað skal Zurampic með varúð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun 30 til minna en 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B) (sjá kafla 5.2). Zurampic hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi, því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og veðun Zurampic hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Zurampic á að taka inn að morgni með mat og vatni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi eða óþol efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með æxlissundrunarheilkenni eða Lesch-Nyhan heilkenni.

Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.), nýrnasjúkdómur á lokastigi, nýrnaþegar eða sjúklingar í skilun (sjá kafla 4.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á nýru

Meðferð með lesinurad 200 mg í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli var tengd aukinni tíðni hækkunar kreatínins í sermi, í tengslum við aukinn þvagsýruútskilnaði um nýru. Aukaverkanir sem tengjast nýrnastarfsemi geta komið fram eftir að notkun Zurampic er hafin (sjá kafla 4.8). Hærri tíðni kreatínínhækkunar í sermi og aukaverkana sem tengjast nýrum, þ. á m. alvarlegar aukaverkanir, kom fram þegar Zurampic 400 mg var gefið eitt og sér eða í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli, flest tilvikin voru þegar Zurampic var gefið sem einlyfjameðferð. Zurampic á ekki að nota sem einlyfjameðferð eða í skömmtum sem eru hærri en ráðlagðir skammtar.

Takmörkuð reynsla er af notkun Zurampic hjá sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun undir 45 ml/mín., því skal gæta varúðar við notkun Zurampic hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun frá 30 ml/mín. til 45 ml/mín.

Meta á nýrnastarfsemi áður en meðferð með Zurampic hefst og reglulega eftir það, t.d. 4 sinnum á ári, byggt á klínisku mati, svo sem á nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar, blóðrúmmálsstærðingu (volume depletion), samtímis sjúkdómum eða lyfjum sem notuð eru samhliða. Fylgtas skal vel með sjúklingum þar sem kreatínín í sermi eykst meira en 1,5-falt frá gildi fyrir meðferð. Gera skal hlé á meðferð með Zurampic ef kreatínín í sermi eykst meira en 2-falt frá gildi fyrir meðferð eða ef kreatínínigildi í sermi verður meira en 4,0 mg/dl. Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem greina frá einkennum sem geta bent til bráðs nýrnakvilla af völdum þvagsýru, þ. á m. verk í síðu, ógleði eða uppköstum, og mæla kreatínín í sermi tafarlaust. Meðferð með Zurampic á ekki að hefja á ný nema önnur skýring á óeðlilegu kreatínínigildi í sermi liggi fyrir.

Hjarta- og æðasjúkómur sem fyrir er

Notkun Zurampic er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með hennila hjartaöng, hjartabilun af flokki III eða IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA), háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða nýlegt hjartadrep, heilaslag eða blóðtappa í djúpum bláæðum á síðustu 12 mánuðum, vegna ófullnægjandi upplýsinga. Meta skal hlutfall áhættu og ávinnings reglulega hjá sjúklingum með hjarta- eða æðasjúkdóm í stöðugu ástandi, ták skal tillit til ávinnings þess að lækka magn þvagsýrusalta samanborið við hugsanlega óhættu aukningu á hjarta (sjá kafla 4.8).

Bráð þvagsýrugigtarköst

Þvagsýrugigtarköst geta komið fram þegar meðferð með Zurampic er hafin, þar sem minnkuð þvagsýra í sermi veldur losun þvagsýrusalta úr forða í vöðvum. Til að fyrirbyggja þvagsýrugigtarköst er mælt með colchicini eða NSAID í a.m.k. 5 mánuði eftir að meðferð með Zurampic hefst (sjá kafla 4.2).

Ekki er nauðsynlegt að stöðva Zurampic meðferð vegna þvagsýrugigtarkasta. Þvagsýrugigtarköst á að meðhöndla samhliða og einstaklingsbundið eins og við á. Samfelld meðferð með Zurampic dregur úr tíðni þvagsýrugigtarkasta.

Áhrif CYP2C9 arfgerðar

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem vitað er að eru með hæg umbrot með tilliti til CYP2C9 þar sem hugsanleg hættu á aukaverkunum tengdum nýrum getur verið aukin (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf

Hvarfefni CYP3A

Lesinurad er vægur til í meðalöflugur virkir CYP3A (sjá kafla 4.5). Búast má við virkjunaráhrifum lesinurads eftir 2 til 3 vikna samfellda samhliðameðferð með Zurampic. Ráðlagt er að fylgjast vel með lípíðum og blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem nota lípíðlækkandi lyf (t.d. lovastatin eða simvastatin) eða blóðþrýstingslækkandi lyf (t.d. amlodipin, felodipin eða nisoldipin) sem eru næm hvarfefni CYP3A, þar sem dregið gæti úr virkni þeirra (sjá kafla 4.5).

Hormónagetnaðarvarnir

Ekki er víst að hormónagetnaðarvarnir, hvort sem lyfjaformið er til inntöku, stungulyf, um húð eða vefjalyf, séu öruggar þegar Zurampic er gefið samhliða. Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri eiga að nota viðbótargetnaðarvörn og ekki treysta eingöngu á hormónagetnaðarvörn þegar Zurampic er notað (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Mjög aldraðir sjúklingar (≥ 75 ára)

Klínísk reynsla hjá sjúklingum 75 ára og eldri er takmörkuð. Gæta skal varúðar við notkun Zurampic hjá þessum sjúklingum.

Afleiddur þvagsýrudreyri

Rannsóknir á sjúklingum með afleiddan þvagsýrudreyra hafa ekki verið gerðar (þ. á m. líffæraþætting).

Laktósaóþol

Zurampic inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Salicíylöt

Salicíylöt í stærri skömmtum en 325 mg á sólarhring geta dregið úr þvagsýrulækkandi áhrifum lesinurads í sermi og á ekki að gefa samhliða Zurampic. Þvagsýrulækkandi áhrif í sermi komu undantekningalaust fram hjá sjúklingum sem fengu litla skammta af acetýlsalicýlsýru í klínísku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli eða febuxostati. Engar takmarkanir eru á gjöf salicíylata sem eru 325 mg eða minni á sólarhring (þ.e. sem verndandi áhrif á hjarta og æðar).

Thiazíð þvagræsilyf

Frávikalaus þvagsýrulækkandi áhrif í sermi komu fram hjá sjúklingum sem fengu thiazíð þvagræsilyf í klínísku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli eða febuxostati.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif lesinurads á önnur lyf

Hvarfefni CYP3A

Væg til í meðallagð flug virkjun CYP3A fyrir tilstilli lesinurads getur dregið úr útsetningu fyrir lyfjum sem eru samhliða og eru næm hvarfefni CYP3A. Í rannsóknum á milliverkunum með Zurampic og hvarfefnum CYP3A sem gerðar voru á heilbrigðum einstaklingum, dró lesinurad úr plasmabætti síldenafils og amlodipins. HMG-CoA redúktasahemlar, sem eru næm hvarfefni CYP3A, geta milliverkað við lesinurad. Í klínísku lykilrannsóknunum þurfti að breyta lyfjum, sem tekin voru samhliða, hjá fleiri sjúklingum sem notuðu blóðfítulækkandi eða blóðþrýstingslækkandi lyf, sem voru hvarfefni CYP3A, þegar þeir voru á meðferð með Zurampic 200 mg ásamt xantinoxidasahemli samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli (35% á móti 28%, talið í sömu röð). Hafa þarf í huga hugsanlega minnkaða virkni lyfja, sem eru notuð samhliða, sem eru hvarfefni CYP3A og fylgjast þarf með verkun þeirra (t.d. blóðþrýstingi og gildi kólesteróls) (sjá kafla 4.4).

Warfarin

Í rannsókn á milliverkunum sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum eftir endurtekna skammta af Zurampic 400 mg og stakan skammt af warfarini (25 mg) leiddi lesinurad til minnkaðrar útsetningar fyrir *R*-warfarini (minna virk handhverfan) og hafði engin áhrif á útsetningu fyrir *S*-warfarini (virkari handhverfan). Að auki olli lesinurad 6-8% lækkun á INR (International Normalised Ratio) og

prótrómbíntíma. Fylgjast skal með INR samkvæmt klínískri venju, engar frekari aðgerðir eru nauðsynlegar.

Hormónagetnaðarvarnir

Lesinurad er vægur til í meðallagi öflugur virkir CYP3A og getur því dregið úr plasmabéttni sumra hormónagetnaðarvarna og dregið þannig úr getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Hvarfefni CYP2B6

Byggt á *in vitro* upplýsingum gæti lesinurad verið vægur virkir CYP2B6 en þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð klínískt. Því er mælt með að fylgst sé með sjúklingum m.t.t. minnkaðrar verkun hvarfefna CYP2B6 (t.d. bupropion, efavirenz) þegar þau eru gefin samhliða Zurampic.

Byggt á rannsóknum á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum með þvagsýrugigt er ekki um klínískt marktækar milliverkanir að ræða milli Zurampic og NSAID (naproxen og indomethacin), colchicins, repaglinids, tolbutamids, febuxostats og allopurinols. Zurampic dró lítið eitt úr útsetningu fyrir oxypurinoli (hvarfefni URAT1), aðalumbrotsennu allopurinols, þó eru þvagsýrulækkandi áhrif í samsetningu með allopurinoli marktækt meiri en fyrir hvort efni fyrir sig.

Áhrif annarra lyfja á lesinurad

CYP2C9 hemlar og virkjar

Útsetning fyrir lesinuradi eykst þegar það er gefið ásamt CYP2C9 hemli Fluconazol, sem er meðalöflugur CYP2C9 hemill, eykur AUC (56%) og C_{max} (38%) fyrir lesinurad og magn lesinurads sem skilst óbreytt út með þvagi. Einnig er gert ráð fyrir að aðrir meðalöflugir CYP2C9 hemlar, eins og amiodaron, hafi áhrif á lyfjahvörf lesinurads í svipuðum mæli. Því er mælt með að nota Zurampic með varúð hjá sjúklingum sem nota meðalöfluga CYP2C9 hemla. Búið er við að útsetning fyrir lesinuradi minnki þegar það er gefið samhliða CYP2C9 virkjum (t.d. carbamazepini, meðalöflugur CYP2C9 virkir). Fylgjast skal með hvort dragi úr virkni þegar Zurampic er gefið samhliða CYP2C9 virkja.

Rifampin

Rifampin, sem er hemill á OATP og CYP2C9 virkir, dró úr útsetningu fyrir lesinuradi og dró lítið eitt úr magni lesinurads sem skilst óbreytt út með þvagi, án klínískt mikilvægra áhrifa. Hugsanlega má útskýra skort á sýnilegum milliverkunum með virkjun á CYP2C9 og hömlun á OATP1B1 og 1B3.

Epoxíð hýdrólasa hemlar

Hemlar epoxíð hýdrólasa (mEH) í frymisögnum (microsomal) (t.d. valproicsýra, valpromid) geta truflað umbrot lesinurads. Zurampic á ekki að gefa með mEH hemlum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lesinurads á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Zurampic á meðgöngu. Konur á barneignaraldri eiga ekki að treysta eingöngu á hormónagetnaðarvörn meðan á meðferð með Zurampic stendur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að lesinurad skilst út í mjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Zurampic á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif lesinurads á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Engin áhrif komu í ljós á pörun og frjósemi hjá rottum við notkun lesinurads (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lesinurad hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi Zurampic 200 mg var metið í 3. stigs klínísku rannsóknunum á samsettri meðferð (þ.m.t. framhaldsrannsóknunum). Algengustu aukaverkanirnar sem greint er frá meðan á meðferð með Zurampic 200 mg stendur eru influensa, maga- vélindis-bakflæðissjúkdómur, höfuðverkur og aukið kreatínín í blóði. Alvarlegu aukaverkanirnar nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi og nýrnasteinkvilli eru sjaldgæfar (hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum) (sjá töflu 1). Í klínískum rannsóknum voru flestar aukaverkananna vægar eða meðalalvarlegar og gengu til baka við áframhaldandi meðferð með Zurampic. Algengasta aukaverkunin sem varð til þess að hætta þurfti meðferð með Zurampic var aukið kreatínín í blóði (0,8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðir samkvæmt tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreint sem eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Zurampic 200 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli, allopurinoli eða febuxostati.

Tafla 1 Aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni

Líffærakerfi	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>	Influensa		
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmi*
<i>Efnaskipti og næring</i>		Vökvaskortur	
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur		
<i>Meltingarfæri</i>	Maga- vélindis-bakflæðissjúkdómur		
<i>Nýru og þvagsfæri</i>		Nýrnabilun** Skert nýrnastarfsemi Nýrnasteinkvilli	
<i>Rannsóknaniðurstæður</i>	Aukið kreatínín í blóði		

* Ljósskinnþroti (photodermatosis), ljósnæmisviðbrögð, ofnæmishúðbólga, kláði og ofsakláði.

** Felur í ferluþökin: nýrnabilun, langvinn nýrnabilun og bráð nýrnabilun.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif á nýru

Zurampic eykur útskilnað þvagsýru um nýru sem getur valdið tímabundinni aukningu kreatíníns í sermi, aukaverkunum sem tengjast nýrum og nýrnasteinum. Enda þótt aðrir skammtar hafi verið rannsakaðir er ráðlagður skammtur Zurampic 200 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli.

Í þremur 12-mánaða samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem Zurampic í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli var borið saman við xantinoxidasahemil einan og sér (lyfleysa), hækkaði kreatínín í sermi 1,5 til 2-falt miðað við upphafsgildi, hjá 3,9% sjúklinga sem fengu Zurampic 200 mg, hjá 10,0% sjúklinga sem fengu Zurampic 400 mg og hjá 2,3% sem fékk lyfleysu; meira en 2-föld hækking var á kreatíníni í sermi miðað við upphafsgildi hjá 1,8% sjúklinga sem fengu Zurampic

200 mg, hjá 6,7% sjúklinga sem fengu Zurampic 400 mg og hjá 0% sem fékk lyfleysu. Hækkun kreatíníns í sermi gekk yfirleitt til baka og yfirleitt án þess að gera þyrfti hlé á meðferð. Greint var frá aukaverkunum tengdum nýrum hjá sjúklingum sem fengu Zurampic 200 mg (5,7%) og Zurampic 400 mg (11,8%) samanborið við lyfleysu (4,5%) sem varð til þess að meðferð var hætt hjá 1,2% sem fengu 200 mg, 3,3% sem fengu 400 mg og 1% sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Algengasta aukaverkunin tengd nýrum var hækkun kreatíníns í blóði (4,3% með Zurampic 200 mg og 7,8% með Zurampic 400 mg samanborið við 2,3% með lyfleysu). Hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi var tíðni aukaverkana tengdum nýrum svipuð hjá öllum hópunum: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) og lyfleysa (13,3%). Greint var frá alvarlegum aukaverkunum tengdum nýrum, t.d. bráðri nýrnabilun og skertri nýrnastarfsemi, hjá sjúklingum sem fengu lesinurad 400 mg (1%) og lyfleysu (0,4%) og hjá engum sjúklingi sem fékk lesinurad 200 mg. Að meðtöldum langtímaframhaldsrannsóknunum var tíðni alvarlegra aukaverkana tengdum nýrum (þ.m.t. bráð nýrnabilun) á hver 100 sjúklingaár útsetningar 0,4 fyrir Zurampic 200 mg og 1,4 fyrir Zurampic 400 mg í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli (sjá kafla 4.2 og 4.4). Niðurstöður úr langtímaframhaldsrannsóknum í 24 mánuði leiddi í ljós öryggi með tilliti til nýrna sem var samnæmi við það sem kom fram í lykilsamanburðarrannsóknunum með lyfleysu.

Í 6-mánaða tvíblindri einlyfja samanburðarrannsókn með Zurampic og lyfleysu var greint frá aukaverkunum tengdum nýrum hjá 17,8% sjúklinga sem fengu Zurampic 400 mg eitt og sér og alvarlegum aukaverkunum tengdum nýrum (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá 4,7% sjúklinga sem fengu Zurampic 400 mg eitt og sér, og hjá engum sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.4). Á meðal alvarlegra aukaverkana tengdum nýrum var greint frá nýrnabilun hjá 1,9%, bráðri nýrnabilun hjá 1,9% og skertri nýrnastarfsemi hjá 0,9% sjúklinga sem fengu lesinurad 400 mg í einlyfjameðferð og hjá engum sjúklingi sem fékk lyfleysu. Þar sem tíðni alvarlegra aukaverkana tengdum nýrum jókst í einlyfjameðferð samanborið við samsetta meðferð með xantinoxidasahemli, má ekki nota Zurampic eitt og sér (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Sjúklingar með sögu um nýrnasteina fengu að taka þátt í 12-mánaða rannsóknunum með Zurampic í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli. Í þessum rannsóknum var greint frá nýrnasteinum sem aukaverkun (algengast var steinn í nýra) hjá sjúklingum sem fengu Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) og lyfleysu (1,7%).

Öryggi varðandi hjarta og æðar

Í klínísku, slembiröðuðu tvíblindu samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á samhliðameðferð var endurskoðuð tíðni alvarlegra hjartasjúkdóma (dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, hjartadrep sem var ekki banvænt eða heilaslag sem var ekki banvænt) á hver 100 sjúklingaár útsetningar: 0,71 (95% CI 0,23; 2,21) fyrir lyfleysu, 0,96 (95% CI 0,36; 2,57) fyrir Zurampic 200 mg og 1,94 (95% CI 0,97; 3,87) fyrir Zurampic 400 mg, þegar það var notað samhliða xantinoxidasahemli. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamhengi við Zurampic. Allir sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með Zurampic 200 mg og fengu alvarlegan hjartasjúkdóm höfðu sögu um hjartabilun, heilablóðfall eða hjartadrep. Greining á gögnum eftir að rannsókn lauk frá undirhópi sjúklinga í mikilli hættu á hjarta- eða æðasjúkdómi við upphaf rannsóknar (skilgreint sem óþinnvinnt blóðþurrðarkast, hjartaöng, hjartabilun, hjartadrep, útlægan æðasjúkdóm og/eða heilaslag). Tíðni alvarlegra hjartasjúkdóma var 1/52 fyrir lyfleysu og 4/53 fyrir Zurampic 200 mg, þegar það var notað samhliða xantinoxidasahemli.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá ofnæmi (ljósskinnþrota, ljósnæmisviðbrögðum, ofnæmisnúðbólgu, kláða og ofsakláða) í tengslum við notkun lesinurads í klínískum rannsóknum, en það er sjaldgæft. Ekkert tilvikanna var alvarlegt eða krafðist sjúkráðsinnlagningar.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Enginn heildarmunur var á öryggi Zurampic hjá sjúklingum með vægt skerta eða miðlungsskerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun 30-89 ml/min.), samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er fyrir hendi við ofskömmtnun og einkenni ofskömmtnunar hafa ekki verið staðfest. Við ofskömmtnun á að beita einkenna- og stuðningsmeðferð, þ.m.t. fullnægjandi vökvagjöf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagsýrugigtarlyf, lyf sem auka útskilnað þvagsýru
ATC-flokkur: M04AB05

Verkunarháttur

Lesinurad er sértækur hemill á endurfrásog þvagsýru sem hamlar þvagsýruflutningspróteini URAT1. Meirihluti endurfrásogs þvagsýru eftir siun í nýrnapiplum verður fyrir tilstilli URAT1. Með því að hamla URAT1 eykur lesinurad útskilnað þvagsýru og dregur þannig úr magni þvagsýru í sermi. Lesinurad hamlar einnig OAT4, þvagsýruflutningspróteini sem er hluti af þvagsýrudreyra af völdum þvagræsingar.

Lesinurad í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli eykur útskilnað þvagsýru og dregur úr framleiðslu þvagsýru sem veldur meiri lækkun á þvagsýru í sermi. Lesinurad á aðeins að nota í samsettri meðferð meðan xantinoxidasahemli vegna þess að samsetningin dregur úr magni þvagsýru sem tiltæk er til útskilnaðar og dregur úr hættu á áhrifum tengdum nýrum.

Lyfhrif

Áhrif á þvagsýru í sermi og útskilnað þvagsýru með þvagi

Hjá heilbrigðum einstaklingum dró lesinurad 200 mg úr magni þvagsýru í sermi og jók úthreinsun um nýru og hlutfallslegan (fractional) útskilnað þvagsýru. Meðallækkun á þvagsýru í sermi eftir gjöf Zurampic 200 mg eingöngu var u.þ.b. 46% 6 klst. eftir lyfjagjöf og 26% 24 klst. eftir lyfjagjöf. Þegar Zurampic 200 mg var bætt við meðferð með xantinoxidasahemli (þ.e. febuxostat) kom fram 25% viðbótarlækkun þvagsýru í sermi 6 klst. eftir lyfjagjöf og 19% 24 klst. eftir lyfjagjöf.

Áhrif á endurskautun í hjarta

Lesinurad í skömmtum allt að 1.600 mg sýndi ekki áhrif á ECG breytur (þ.m.t. QTc-bil) hjá heilbrigðum einstaklingum.

Verkun og öryggi

Verkun Zurampic 200 mg og 400 mg einu sinni á sólarhring var rannsökuð í þremur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá 1.537 fullorðnum sjúklingum (13% þessara sjúklinga voru aldraðir ≥ 65 ára) með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt, í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli, allopurinoli (CLEAR1 og CLEAR2) eða febuxostati (CRYSTAL). Allar rannsóknirnar stóðu í 12 mánuði og sjúklingarnir fengu fyrirbyggjandi meðferð við þvagsýrugigtarköstum með colchicini eða PLAVIX fyrstu 5 mánuði meðferðar með lesinurad.

Byggt á þessum rannsóknum er Zurampic aðeins ráðlagt í skömmtunum 200 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Zurampic sem viðbót við allopurinól hjá þeim sem svara meðferð ófullnægjandi

Í CLEAR1 og CLEAR2 voru sjúklingar með þvagsýrugigt á stöðugum skammti af allopurinoli sem var a.m.k. 300 mg (eða 200 mg ef nýrnastarfsemi var meðalskert), með þvagsýrugildi í sermi hærra en 6,5 mg/dl og höfðu greint frá a.m.k. tveimur þvagsýrugigtarköstum á síðustu 12 mánuðum. Í báðum rannsóknunum var 61% sjúklinga með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi og 19% voru með þvagsýrugigtarhnúða við upphaf rannsókna. Sjúklingar héldu áfram á allopurinoli og var slembiraðaður til og fengu Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg eða lyfleysu einu sinni á sólarhring.

Aðalendaþunktur verkunar í bæði CLEAR1 og CLEAR2 var hlutfall sjúklinga sem náði markmiðum um þvagsýruþéttni í sermi undir 6 mg/dl í mánuði 6. Í báðum rannsóknunum náðist markmið þvagsýrugildis í sermi undir 6 mg/dl í mánuði 6 og mánuði 12 hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu Zurampic 200 mg í samsettri meðferð með allopurinoli, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli (sjá töflu 2).

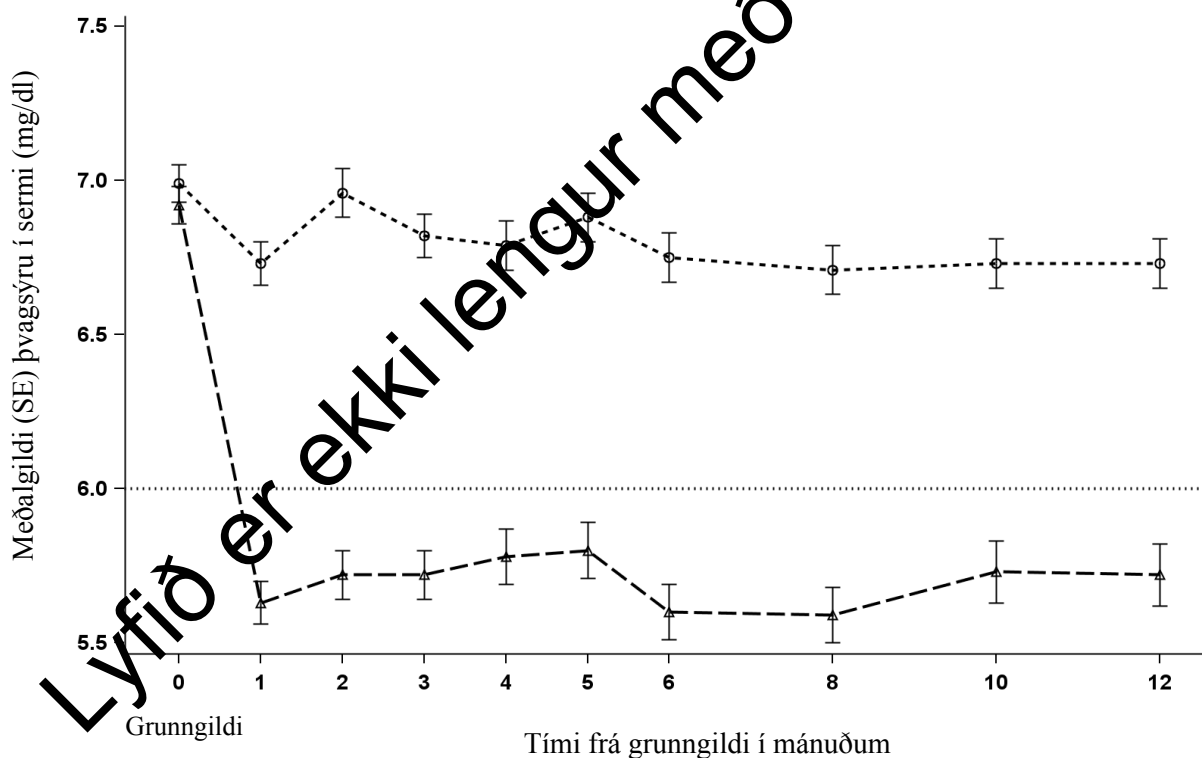
Sýnt var fram á stöðugleika varanlegrar svörunar því að fleiri sjúklingar sem fengu Zurampic 200 mg í samsettri meðferð með allopurinoli náðu markmiðum þvagsýrugildis í sermi í hverri heimsókn í 3 mánuði í röð (mánuðir 4, 5 og 6), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli (sjá töflu 2).

Tafla 2 Hlutfall sjúklinga sem náðu markmiði um þvagsýrugildi í sermi (<6 mg/dl) með Zurampic í samsettri meðferð með allopurinoli – Sameinaðar niðurstöður úr CLEAR1 og CLEAR2 rannsóknum

	Hlutfall sjúklinga sem náðu markmiði um þvagsýrugildi í sermi (<6,0 mg/dl) N (%)		Hlutfallamismunur (95% C.I.)
Tímabil	Lyfleysa + allopurinol N=407	Zurampic 200 mg + allopurinol N=405	Zurampic 200 mg á móti lyfleysu
Mánuðir 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Mánuður 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Mánuður 12	105 (26%)	203 (50%)	0,27 (0,18; 0,31)

Þegar Zurampic var bætt við febuxostat varð tafarlaus lækkun á meðalgildi þvagsýru í sermi samanborið við lyfleysu sem var viðvarandi í langan tíma við áframhaldandi meðferð (sjá mynd 1).

Mynd 1 Meðalgildi þvagsýru í sermi í sameinuðum klínískum rannsóknum með Zurampic í samsettri meðferð með allopurinoli hjá sjúklingum með ómunnægjandi svörun (gildi þvagsýru í sermi ≥ 6 mg/dl) við allopurinoli eingöngu



Meðferðarhópar: --o-- Lyfleysa + Allopurinol, —▲— Zurampic 200mg + Allopurinol

Í hvorri rannsókn fyrir sig var herra hlutfall sjúklinga sem fékk Zurampic 200 mg í samsettri meðferð með allopurinoli samanborið við lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli sem náði sermisgildi þvagsýru undir 5 mg/dl í mánuði 6 (CLEAR1: 29% á móti 10%; CLEAR2: 35% á móti 5%).

Zurampic í samsettri meðferð með febuxostati við þvagsýrugigt með þvagsýrugigtarhnútum
CRYSTAL tók til sjúklinga með þvagsýrugigt með mælanlega þvagsýrugigtarhnúta. Sjúklingar fengu febuxostat 80 mg einu sinni á sólarhring í 3 vikur og var þá slembiraðaðar 1:1:1 og fengu Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg eða lyfleysu einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með febuxostati. Sextíu og sex prósent sjúklinga voru með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Fimmtíu prósent sjúklinga voru með upphafsgildi þvagsýru í sermi $\geq 5,0$ mg/dl, upphafsgildi var mælt eftir þriggja vikna meðferð með febuxostati eingöngu.

Þegar Zurampic var bætt við febuxostat varð tafarlaus lækkun á meðalgildi þvagsýru í sermi samanborið við lyfleysu sem var viðvarandi í langan tíma við áframhaldandi meðferð.

Hjá undirhópi sjúklinga með upphafsgildi þvagsýru í sermi $\geq 5,0$ mg/dl, eftir þriggja vikna febuxostat meðferð, náðist marktækur munur í öllum heimsóknum rannsóknarinnar með Zurampic 200 mg í samsettri meðferð með febuxostati samanborið við lyfleysu í samsettri meðferð með febuxostati (sjá töflu 3).

Tafla 3 Hlutfall sjúklinga með upphafsgildi þvagsýru í sermi $\geq 5,0$ mg/dl sem ná markmiði um þvagsýrugildi í sermi ($< 5,0$ mg/dl) með Zurampic í samsettri meðferð með febuxostati

	Hlutfall sjúklinga sem náðu markmiði um þvagsýrugildi í sermi ($< 5,0$ mg/dl) N(%)		Hlutfallamismunur (95% C.I.)
Tímabil	Lyfleysa + febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg á móti lyfleysu
Mánuðir 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12; 0,42)
Mánuður 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03; 0,38)
Mánuður 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05; 0,39)

Aðalendapunktur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Í samræmi við heildarþýðið var hlutfall sjúklinga með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun 30-89 ml/mín.) sem náðu takmarki þvagsýrugildis í sermi í mánuði 6 56% með Zurampic 200 mg samanborið við 29% þegar lyfleysu var bætt við allopurinol, og 40% með Zurampic 200 mg samanborið við 26% þegar lyfleysu var bætt við febuxostat hjá sjúklingum með upphafsgildi þvagsýru í sermi $\geq 5,0$ mg/dl.

Klínískar niðurstöður – þvagsýrugigtarköst sem þarfnast meðferðar

Tíðni þvagsýrugigtarkasta sem þörfuðust meðferðar var lág og sambærileg við lyfleysu síðustu 6 mánuði slembuðu rannsóknanna (eftir þvagsýrugigtarkast var fyrirbyggjandi meðferð hætt) þar sem miðgildi stigð var núll. Í langtímaframhaldsrannsóknunum án samanburðar lækkaði tíðni þvagsýrugigtarkasta sem þörfuðust meðferðar enn frekar hjá 60% þeirra sem tóku þátt í framhaldsrannsóknunum og héldu áfram meðferð með Zurampic 200 mg ásamt allopurinoli eða febuxostati í allt að 1 ár til viðbótar.

Klínískar niðurstöður – bati varðandi þvagsýrugigtarhnúta og minnkun þeirra

Í CRYSTAL var hlutfall þeirra sem sem upplifðu algjöran bata (skilgreint sem 100% hjöðnun a.m.k. eins þvagsýrugigtarhnúts og enginn hnútur varð verri) ≥ 1 markþvagsýrugigtarhnútar herra hjá hópnum sem fékk Zurampic 200 mg í samsettri meðferð með febuxostati, samanborið við lyfleysu í samsettri meðferð með febuxostati, enda þótt munurinn væri ekki tölfræðilega marktækur (26% samanborið við 21%). Eftir áframhaldandi meðferð með Zurampic 200 mg ásamt febuxostati í allt að 24 mánuði jókst hlutfall þeirra sem upplifðu algjöran bata á minnst einum markþvagsýrugigtarhnút í 53%.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Zurampic hjá öllum undirhópum barna við meðferð á og fyrirbyggjandi við þvagsýrudreyra (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Nýting lesinurads er u.þ.b. 100%. Lesinurad frásogast hratt eftir inntöku. Eftir inntöku staks skammts lesinurads, fastandi eða eftir fæðuneyslu, var hámarksplasmaþéttni (C_{max}) náð innan 1 til 4 klst. C_{max} og AUC útsetningar fyrir lesinuradi jukust í réttu hlutfalli við staka skammta af lesinuradi frá 5 mg til 1.200 mg. Eftir fæðuneyslu var faldmeðaltal C_{max} fyrir lesinurad 6 µg/ml og AUC 29 µg/klst./ml eftir stakan 200 mg skammt. Engin sjáanleg áhrif fituinnihalds máltíðar voru á lyfjahvörf lesinurads. Í klínískum rannsóknum var Zurampic gefið með mat þar sem lækkun þvagsýru í sermi var meiri en í fæðuneyslu.

Zurampic er gefið sem 50:50 blanda atropísomera. Hlutfall atropísomer 1 á móti atropísomer 2 AUC (0-24) var 44:56 vegna þess að atropísomer 1 verður fyrir meiri efnaskiptum en atropísomer 2, sem veldur því að útsetning atropísomer 1 í plasma er lægri en atropísomer 2.

Dreifing

Lesinurad er mikið próteinbundið í plasma (meira en 98%), aðallega við albumín. Ekki er um breytingu á bindingu við plasmaprótein að ræða sem skiptir máli hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Meðaldreifingarrúmmál lesinurads við jafnvægi var u.þ.b. 20 l eftir gjöf í bláæð. Meðalgildi plasma/blóð hlutfalls AUC og C_{max} fyrir lesinurad var u.þ.b. 1,8 sem gefur til kynna að geislavirkni var að mestu leyti í plasma og fór ekki inn í eða ófærðist að ráði í rauð blóðkorn.

Umbrot

Umbrot lesinurads verða með oxun, aðallega fyrir tilstilli hlífeytókroím P450 (CYP) 2C9 í milliefni M3c (greinist ekki *in vivo*) og umbrotnar svo af völdum mEH í umbrotsefni M4. Umbrot lesinurads eru að litlu leyti vegna CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A. Atropísomer 1 umbrotnar töluvert fyrir tilstilli CYP2C9 meðan atropísomer 2 umbrotnar að litlu leyti fyrir tilstilli bæði CYP2C9 og CYP3A4. Ekki er víst hvort útsetning fyrir umbrotsefnum í plasma sé örlítill. Ekki er vitað til þess að umbrotsefni eigi þátt í þvagsýralækkandi áhrifum lesinurads.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun er 25,6 ml/mín. (CV=56%). Lesinurad er mikið próteinbundið og nýrnaúthreinsun er mikil (samanborið við dæmigerðan gaukulsíunarhraða hjá mönnum), sem bendir til að virk seyting gegni veigamiklu hlutvegi í nýrnaútskilnaði lesinurads. Innan 7 daga eftir stakan skammt af geislamerktu lesinuradi greindist 63% af gefnum geislamerktum skammti í þvagi og 32% í hægðum. Mest geisla-virkni greindist í þvagi (>60% af skammtinum) fyrstu 24 klst. Óbreytt lesinurad í þvagi var u.þ.b. 36% af skammtinum. Helmingunartími útskilnaðar ($t_{1/2}$) lesinurads var u.þ.b. 5 klst. eftir stakan skammt. Lesinurad safnast ekki fyrir eftir gjöf endurtekinna skammta.

Línulegt/ólínulegt samband

Eftir endurtekna skammta, sem gefnir voru einu sinni á sólarhring, benti ekkert til tímaháðra breytinga á lyfjahvörfum og viðhældust lyfjahvörf í réttu hlutfalli við skammta.

In vitro mat á milliverkunum

Lesinurad umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2C9 og mEH, og í minna mæli fyrir tilstilli CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A. *In vitro* er lesinurad hemill CYP2C8 en ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 og mEH. Að auki er lesinurad virkir CYP2B6 og CYP3A4 gegnum CAR/PXR *in vitro*. *In vivo* er lesinurad hvorki hemill né virkir CYP2C9 og 2C8, en vægur til í meðallagi öflgur virkir CYP3A4. CYP2B6 hefur ekki verið rannsakað *in vivo*.

Lesinurad er hvarfefni OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1. *In vitro* er lesinurad hemill OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 og OCT1 við klínískt viðeigandi plasmaþéttni. Þó hafði lesinurad ekki áhrif á in

vivo virkni OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1. Lesinurad er ekki in vitro hemill P-glýcópróteina, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 og MATE2-K.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Í lyfjahvarfagreiningu á klínískum gögnum um þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem fengu meðferð í allt að 12 mánuði var aukning á útsetningu fyrir lesinuradi metin u.þ.b. 12%, 31% og 65% hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Eftir að einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi höfðu fengið stakan skammt af lesinuradi var C_{max} og AUC fyrir lesinurad 36% og 30% hærra (200 mg) hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun 60 til 89 ml/mín.), 20% og 73% hærra (200 mg) og 3% og 50% hærra (400 mg) hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun 30 til 59 ml/mín.) og 13% hærra og 113% hærra (400 mg) hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Eftir að sjúklingar með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrastarfsemi fengu stakan 400 mg skammt af lesinuradi var C_{max} fyrir lesinurad svipað, og AUC fyrir lesinurad var 7% og 33% hærra, talið í sömu röð, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrastarfsemi. Klínísk reynsla er ekki fyrir hendi hjá sjúklingum með verulega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrastarfsemi.

Hæg umbrot með tilliti til CYP2C9

Um það bil helmingur af skammti lesinurads til inntöku mælistast út fyrir tilstilli umbrota af völdum CYP2C9. Áhrif CYP2C9 arfgerðar á lyfjahvörf lesinurads voru rannsökuð hjá 8 heilbrigðum einstaklingum og 59 sjúklingum með þvagsýrugigt eftir skammta lesinurads á bilinu 200 mg til 600 mg daglega, með eða án xantinoxidasahemils. Samanborið við einstaklinga með hröð umbrot með tilliti til CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), jókst útsetning fyrir lesinuradi hjá einstaklingum með meðalhröð umbrot með tilliti til CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N=4], u.þ.b. 22% aukning á AUC) og hjá einstaklingum með hæg umbrot með tilliti til CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], u.þ.b. 111% aukning á AUC) ásamt auknum nýrnaútskilnaði lesinurads, við 400 mg skammt. Engu að síður voru einstaka gildi vel innan marka þess sem sést hjá þeim sem eru með hröð umbrot.

Gæta skal varúðar við notkun Zimaptic hjá sjúklingum sem vitað er eða grunur er um að þeir séu með hæg umbrot með tilliti til CYP2C9, byggt á fyrri sögu eða reynslu eftir önnur CYP2C9 hvarfefni (sjá kafla 4.4).

Aðrir sérstakir hópar

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum hefur aldur, kyn, kynþáttur og þjóðarbrot ekki klínísk áhrif sem skipta má hjá lyfjahvörf lesinurads. Byggt á lyfjahvarfalíkani er líklegt að AUC aukist um um það bil 200% samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi og óskerta nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi og minnkaða CYP2C9 virkni (samhliðagjöf CYP2C9 hemils eða einstaklingur með hæg umbrot fyrir tilstilli CYP2C9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeðni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

hýprómellósi
örkristallaður sellulósi
laktósa einhýdrat
crospovidon gerð A
magnesiumstearat

Töfluhúð

hýprómellósi
títantvíoxíð
triacetín
Indigókarmín
Brilliant blue FCF

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæ (PVC/PVDC/ál) þynna með 10 eða 14 (dagatalsþynna) töflum.
Pakkningar með 10, 28, 30, 98 töflum í rifgötuðum þynnum.
Pakkningar með 100 x 1 filmuhúðaðri töflu rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun. Ónotuðu lyfi eða úrgangi á að farga í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Þýskaland
Sími.: +49-241-569-0

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1080/001 10 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1080/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1080/003 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1080/004 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1080/005 100x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtur)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. febrúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

DD/MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR ELLA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskilyrt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krifa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagát að gerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærð áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða tegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að rannsaka hættu á hjarta- og æðasjúkdómum í tengslum við útsetningu fyrir lesinuradi, aðallega hjá sjúklingum með sögu um hjarta- eða æðasjúkdóm, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður framsýnni áhorfsrannsókn samkvæmt samþykktari rannsóknaráætlun.	Annar ársfjórðungur 2019

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISBÍLL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA**

1. HEITI LYFS

Zurampic 200 mg filmhúðaðar töflur
lesinurad

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg lesinurad

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil fyrir nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur
98 filmhúðaðar töflur
100 x 1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1080/001 10 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1080/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1080/003 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1080/004 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1080/005 100 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

zurampic 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

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

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÓRIFGÖTUÐ ÞYNNA (10 TÖFLUR)

RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA

DAGATALSÞYNNA (14 TÖFLUR)

1. HEITI LYFS

Zurampic 200 mg töflur
lesinurad

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Grünenthal GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mán. Þri. Mið. Fim. Fös. Lau. Sun.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zurampic 200 mg filmuhúðaðar töflur lesinurad

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zurampic og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zurampic
3. Hvernig nota á Zurampic
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zurampic
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zurampic og við hverju það er notað

Zurampic inniheldur virka efnið lesinurad og er notað til meðferðar á þvagsýrugigt hjá fullorðnum með því að lækka gildi þvagsýru í blóði. Zurampic verður að taka ásamt allopurinoli eða febuxostati, lyf sem kölluð eru xantinoxidasahemlar, og eru einnig notuð til meðferðar á þvagsýrugigt með því að draga úr magni þvagsýru í blóði.

Læknirinn ávísar Zurampic ef ekki næst stjórn á þvagsýrugigt með núverandi lyfi. Þú verður að nota Zurampic ásamt allopurinoli eða febuxostati.

Verkun Zurampic:

Þvagsýrugigt er tegund liðgigtar af völdum uppsöfnunar þvagsýrukristalla í kringum liði. Með því að draga úr magni þvagsýru í blóði stöðvar Zurampic þessa uppsöfnun og gæti komið í veg fyrir frekari skemmdir í liðum.

2. Áður en byrjað er að nota Zurampic

Ekki má nota Zurampic

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lesinuradi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert æxlissundrunarheilkenni – hratt niðurbrot krabbameinsfruma sem getur valdið háu þvagsýrugildi.
- ef þú ert með Lesch-Nyhan heilkenni – mjög sjaldæfur arfgengur kvilli sem byrjar á barnsaldri og lýsir sér með of mikilli þvagsýru í blóði.
- ef nýrnastarfsemi er mjög skert eða ef þú ert með nýrnasjúkdóm á lokastigi.
- ef þú hefur fengið nýrnaígræðslu.
- ef þú ert í nýrmaskilun.

Ekki á að nota Zurampic ef eitthvað af ofangreindu á við. Í vafatilvikum á að tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en Zurampic er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zurampic er notað.

Verið á varðbergi gagnvart aukaverkunum

Zurampic getur valdið alvarlegum nýrnavandamálum (sjá kafla 4), sem eru algengari ef Zurampic er tekið eitt og sér (sjá kafla 3). Læknirinn getur beðið þig um að láta rannsaka nýrnastarfsemi.

Láttu lækinn vita áður en þú notar Zurampic ef þú ert með eða hefur verið með hjartabilun eða aðra hjartasjúkdóma.

Ef þvagsýrugigtin versnar

Sumir sjúklingar geta fengið fleiri þvagsýrugigtarköst þegar byrjað er að nota Zurampic og á fyrstu vikum eða mánuðum meðferðarinnar. Ef það gerist á að halda töku Zurampic áfram og tala við lækinn eða lyfjafræðing. Lyfið stuðlar enn að því að draga úr magni þvagsýru. Þegar frá líður fækkar þvagsýrugigtarköstunum ef töku Zurampic er haldið áfram samkvæmt ráðleggingu læknisins.

Læknirinn gefur þér hugsanlega önnur lyf eins og colchicin og bólgueyðandi sigarlyf (NSAID). Þau hjálpa til við að fyrirbyggja þvagsýrugigtarköst eða meðhöndla einkenni þvagsýrugigtarkasta (skyndilegur eða verulegur verkur og þroti í liðum). Læknirinn segir hvort þú eigi að taka önnur lyf samhliða.

Rannsóknir og próf

Læknirinn athugar nýrnastarfsemi áður en og meðan á meðferð með Zurampic stendur. Læknirinn getur íhugað að hætta meðferð með Zurampic ef blóðpróf benda til breytinga á nýrnastarfsemi (aukið magn kreatínins í blóði) eða ef einkenni nýrnavandamála koma fram. Læknirinn getur ákveðið að meðferð með Zurampic eigi að hefja á ný þegar nýrnastarfsemi hefur lagast.

Börn og unglingar

Zurampic er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zurampic

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Zurampic getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Zurampic.

Einkum er mikilvægt er að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja þar sem þau geta millirætt við Zurampic og læknirinn verður að vita af því:

- acetylsalicylsýra – við hita og verkjum - í stærri skömmtum en 325 mg á sólarhring
- lyf við háum blóðþrýstingi, t.d. amlodipin
- lyf við háu gildi kólesteróls, t.d. simvastatin
- fluconazol – við sveppasýkingum
- amiodaron – við hjartsláttartruflunum
- valproicsýra, valpromid eða carbamazepin – við flogum, lyndisröskunum og til að koma í veg fyrir mígreni
- sildenafil – við ristuflunum
- getnaðarvarnarlyf – notuð til að koma í veg fyrir þungun, þ.m.t. getnaðarvarnarlyf til inntöku (eins og pillan), stungulyf, plástrar og vefjalyf
- rifampin – við berklum
- warfarin – til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðkekki í fótleggjum, lungum, heila og hjarta.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða í vafatilvikum) á að tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en Zurampic er notað.

Meðganga og brjóstagjöf

Forðast á notkun Zurampic á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ekki er gert ráð fyrir að Zurampic hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar tækja og véla.

Zurampic inniheldur laktósa

Zurampic töflur innihalda laktósa (tegund sykurs). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Zurampic

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Zurampic á alltaf að taka ásamt morgunskammti af annaðhvort allopurinoli eða febuxostati. Ef þeim leiðbeiningum er ekki fylgt getur það aukið hættu á aukaverkunum á þótt (sjá kafla 4).

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er ein 200 mg tafla einu sinni á dag, að morgni. Ekki taka meira en eina (1) töflu af Zurampic á hverjum degi.

Taka lyfsins

- lyfið er tekið að morgni með mat og vatni
- Zurampic á að taka á sama tíma og morgunskammti xantinoxidasahemilsins – allopurinols eða febuxostats. Ef eingöngu Zurampic er tekið er meiri líkur á nýrnvandamálum
- drekka á vel af vatni yfir daginn. Tveir lítrar er hæfilegt magn.

Ef töku xantinoxidasahemil er hætt verður einnig að hætta töku Zurampic. Zurampic má aldrei taka án xantinoxidasahemils. Ef þeim leiðbeiningum er ekki fylgt getur það aukið hættu á aukaverkunum á nýru.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um á að tala við lækinn eða fara á næstu bráðamóttöku.

Ef gleymist að taka Zurampic

Ef skammtur af Zurampic gleymist á ekki að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammtinn sem gleymdist. Þjóðið að taka næsta skammt af Zurampic með næsta morgunskammti af allopurinoli eða febuxostati. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef ekki er vitað hvenær eigi að taka næsta skammt.

Ef hætt er að nota Zurampic

Ekki á að hætta töku Zurampic nema læknirinn hafi ráðlagt það, jafnvel þótt líðanin sé orðin betri.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir – Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum. Hætta á töku Zurampic og leita tafarlaust til læknis ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram þar sem það getur bent til nýrnvandamála – þú getur þurft á tafarlausri lækni meðferð að halda:

- verkur í síðu (undir rifjum og fyrir ofan mjaðmabein)
- ógleði, uppköst
- breytingar á þvaglátum eða erfiðleikar með þvaglát
- þreytu- eða vanlíðunartilfinning eða lystarleysi.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Algengar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- flensa (inflúensa)
- höfuðverkur
- aukið magn kreatíníns í blóði – kemur fram í rannsóknaniðurstöðum
- brjóstsviði (bakflæði).

Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- nýrnasteinar
- vöskvortur (mikið vökvatap úr líkamanum).

Mjög sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- húðviðbrögð þ.m.t. roði, kláði í húð, upphleyp útbrot (ofsakláði) og útbrot við sólarljósi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zurampic

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í fræðennisslagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zurampic inniheldur

- virka innihaldsefnið er lesinurad.
- hver Zurampic 200 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 200 mg lesinurad.
- önnur innihaldsefni eru:
- töflukjarni: hýprómellósi, örkristallaður sellulósi, laktósa einhýdrat (sjá kafla 2), crospovidon, magnesíumstearat
- filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð, triacetín, indigókarmín, brilliant blue FCF.

Lýsing á útliti Zurampic og pakkningastærðir

Zurampic 200 mg: blá sporöskjulaga 5,7 x 12,9 mm filmuhúðuð tafla með áletruninni „LES200“ á annarri hliðinni.

Zurampic 200 mg töflur eru í gegnsæjum órifgötuðum þynnum með 10, 28, 30 eða 98 töflum og 100 x 1 töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Þýskaland
Sími.: +49-241-569-0

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
DE-52078 Aachen
Tel: + 49 241 569-0
service@grunenthal.com

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 550-0

España

Grünenthal Pharma, S.A.
C/Dr. Zamenhof, 36

Polska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

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

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>