

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zurampic 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lesinurad.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 52,92 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ovale, blauwe tabletten van 5,7 x 12,9 mm.

Tabletten bevatten aan één zijde de inscriptie "LES200".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zurampic, in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, is geïndiceerd bij volwassenen voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Zurampic is 200 mg eenmaal daags in de ochtend. Dit is tevens de maximale dosis (zie rubriek 4.4).

Zurampic-tabletten moeten gelijktijdig worden ingenomen met de ochtenddosis van een xanthine-oxidaseremmer, zoals allopurinol of febuxostat. De aanbevolen minimumdosis allopurinol is 300 mg, of 200 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCL] van 30-59 ml/min). Indien de behandeling met de xanthine-oxidaseremmer wordt onderbroken, dient ook de toediening van Zurampic te worden onderbroken.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat het niet opvolgen van deze instructies het risico op nierproblemen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om voldoende vocht tot zich te nemen (bijv. 2 liter drinken per dag).

De streefwaarde van urinezuur in serum is minder dan 6 mg/dl (360 µmol/l). Bij patiënten met tofi of aanhoudende symptomen is de streefwaarde minder dan 5 mg/dl (300 µmol/l). Het testen van de streefwaarde van urinezuur in serum is al 4 weken na het opstarten van de behandeling met Zurampic mogelijk.

Het is aanbevolen om bij het opstarten van de behandeling gedurende minstens 5 maanden een profylactische behandeling met colchicine of niet-steroidale anti-inflammatoire medicatie (NSAID's) tegen jichtaanvallen te geven (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen (≥65 jaar)

Een dosisaanpassing op basis van leeftijd is niet nodig (zie rubriek 5.2); oudere patiënten hebben echter vaker een verminderde nierfunctie (zie de dosisaanbevelingen bij nierinsufficiëntie). Het gebruik bij ouderen op hogere leeftijd (≥75 jaar) is beperkt (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Zurampic moet niet worden gestart bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCL minder dan 30 ml/min), met eindstadium nierfalen of bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Op basis van het werkingsmechanisme is lesinurad mogelijk niet werkzaam bij deze patiënten (zie rubriek 5.1). Zurampic mag niet worden gestart bij ontvangers van een niertransplantaat.

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte of matig-ernstige nierinsufficiëntie (CrCL van 30-89 ml/min) (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2). Zurampic moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een CrCL vanaf 30 ml/min tot minder dan 45 ml/min (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B) (zie rubriek 5.2). Zurampic is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie; daarom kunnen er geen dosisaanbevelingen worden gedaan.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zurampic bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Zurampic dient voortdurend te worden ingenomen met voedsel en water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met tumorlysis-syndroom of syndroom van Lesch-Nyhan.

Ernstige nierinsufficiëntie (CrCL minder dan 30 ml/min), eindstadium nierfalen, ontvangers van een niertransplantaat of patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

4.4 Bijzonder waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierproblemen

Behandeling met lesinurad 200 mg in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer werd in verband gebracht met een verhoogde incidentie van verhogingen van serumcreatinine, gerelateerd aan een verhoogde uitscheiding van urinezuur door de nieren. Bijwerkingen die betrekking hebben op de nierfunctie kunnen optreden na het starten van Zurampic (zie rubriek 4.8). Een hogere incidentie van verhogingen van serumcreatinine en niergerelateerde bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen, werd waargenomen met Zurampic 400 mg, wanneer alleen gegeven of in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, met de hoogste incidentie wanneer Zurampic werd gegeven als monotherapie. Zurampic mag niet worden gebruikt als monotherapie of in hogere doseringen dan de aanbevolen dosis.

Ervaring met Zurampic bij patiënten met een geschatte CrCL (eCrCL) lager dan 45 ml/min is beperkt; daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Zurampic bij patiënten met een CrCL vanaf 30 ml/min tot minder dan 45 ml/min.

De nierfunctie moet voorafgaand aan het starten van Zurampic worden geëvalueerd en daarna periodiek worden gecontroleerd, bijvoorbeeld 4 keer per jaar, gebaseerd op klinische overwegingen, zoals baseline nierfunctie, volumedepletie, gelijktijdig voorkomende ziekte of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Patiënten met verhogingen van serumcreatinine hoger dan 1,5 keer de waarde vóór behandeling moeten strikt worden gecontroleerd. Zurampic moet worden onderbroken als het serumcreatinine hoger is dan 2 maal de waarde van vóór de behandeling of als een absolute serumcreatininewaarde hoger is dan 4,0 mg/dl. De behandeling moet worden onderbroken en het serumcreatinine onmiddellijk worden gemeten bij patiënten die symptomen melden die kunnen duiden op acute urinezuurnefropathie, waaronder pijn in de zijwond, zwakte of braken. Zurampic mag niet opnieuw worden gestart zonder een andere verklaring voor de afwijkingen in het serumcreatinine.

Reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen

Zurampic wordt niet aanbevolen bij patiënten met instabiele angina pectoris, hartfalen klasse III of IV volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA), ongecontroleerde hypertensie of met een recent myocardinfarct, beroerte of diepe veneuze trombose in de voorgaande 12 maanden, vanwege onvoldoende gegevens. Voor cardiovasculaire patiënten in een stabiele conditie moet de verhouding tussen voordelen en risico's voor elke individuele patiënt voortdurend worden beoordeeld, rekening houdend met de voordelen van verlaging van uraatwaarden versus een mogelijk verhoogd risico op hartaandoeningen (zie rubriek 4.8).

Acute jichtaanvallen (Flare-ups)

Jichtaanvallen kunnen optreden na het starten van behandeling met Zurampic. Dit is het gevolg van verlaagde serum urinezuurspiegels die leiden tot mobilisatie van uraat vanuit weefselaflaetzungen. Het is aanbevolen om bij het starten van de behandeling met Zurampic gedurende minstens 5 maanden een profylactische behandeling met colchicine of een NSAID tegen jichtaanvallen te geven (zie rubriek 4.2).

De behandeling met Zurampic hoeft niet te worden gestaakt als er een jichtaanval optreedt. De jichtaanval moet gelijktijdig worden behandeld op een voor de individuele patiënt geschikte wijze. Een voortdurende behandeling met Zurampic vermindert de frequentie van jichtaanvallen.

Effect van CYP2C9-genotype

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten van wie bekend is dat ze zwakke CYP2C9-metaboliseerders zijn, omdat ze een verhoogd risico lopen op niergerelateerde bijwerkingen (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

Klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen

CYP3A-substraten

Lesinurad is een lichte tot matige inductor van CYP3A (zie rubriek 4.5). Een inductie-effect van lesinurad kan worden verwacht na 2 tot 3 weken continue gelijktijdige toediening met Zurampic. Aanvullende controle van lipiden en bloeddruk wordt aanbevolen bij patiënten die gevoelige CYP3A-substraat vetverlagende geneesmiddelen gebruiken (zoals lovastatine of simvastatine) of bloeddrukverlagende geneesmiddelen (zoals amlodipine, felodipine of nisoldipine), omdat de werkzaamheid ervan verminderd kan zijn (zie rubriek 4.5).

Hormonale anticonceptiva

Hormonale anticonceptiva, inclusief orale, injecteerbare, transdermale en implanteerbare vormen, zijn mogelijk niet betrouwbaar bij gelijktijdige toediening met Zurampic. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten aanvullende anticonceptiemethoden gebruiken en niet vertrouwen op alleen hormonale anticonceptie als ze Zurampic gebruiken (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Ouderen (≥75 jaar)

Therapeutische ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar is beperkt. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten met Zurampic.

Secundaire hyperurikemie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een secundaire hyperurikemie (inclusief ontvangers van orgaantransplantaten).

Lactose-intolerantie

Zurampic bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Salicylaten

Salicylaten in doses hoger dan 325 mg per dag kunnen de serumurinezuur-verlagende activiteit van lesinurad remmen en dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met Zurampic. Een consistente verlaging van serumurinezuur werd waargenomen bij patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur kregen in placebogecontroleerde klinische onderzoeken in combinatie met allopurinol of febuxostat. Er gelden geen beperkingen voor salicylaten in doses van 325 mg of minder per dag (bijv. voor cardiovasculaire bescherming).

Thiazidediuretica

Een consistente verlaging van serumurinezuur werd waargenomen bij patiënten die thiazidediuretica kregen in placebogecontroleerde klinische onderzoeken in combinatie met allopurinol of febuxostat.

Farmacokinetische interacties

Effect van lesinurad op andere geneesmiddelen:

CYP3A-substraten

Lichte tot matige inductie van CYP3A door lesinurad kan de plasmablootstelling reduceren van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gevoelige substraten van CYP3A zijn. In interactieonderzoeken waarbij gezonde personen werden behandeld met Zurampic en CYP3A-substraten, reduceerde lesinurad de plasmaconcentratie van sildenafil en amlodipine. HMG-CoA-reductaseremmers die gevoelige CYP3A-substraten zijn, kunnen interfereren met lesinurad. Bij centrale klinische onderzoeken was bij een hoger aantal patiënten die vetverlagende of bloeddrukverlagende geneesmiddelen gebruiken die substraten zijn van CYP3A, een gelijktijdige verandering van medicatie nodig wanneer ze werden behandeld met Zurampic 200 mg in combinatie

met een xanthine-oxidaseremmer, vergeleken met patiënten die werden behandeld met een placebo in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer (respectievelijk 35% versus 28%). Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verminderde werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten van CYP3A zijn en hun werkzaamheid moet worden gecontroleerd (bijv. bloeddruk en cholesterolgehalte) (zie rubriek 4.4).

Warfarine

In een interactieonderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde personen met meervoudige doses Zurampic 400 mg en een enkele dosis warfarine (25 mg), leidde lesinurad tot een verminderde blootstelling aan *R*-warfarine (de minder actieve enantiomeer) en had het geen effect op de blootstelling van *S*-warfarine (de actievere enantiomeer). Bovendien leidde lesinurad tot een verlaging van 6-8% van de INR (International Normalised Ratio) en de PT (protrombinetijd). Het standaard schema voor INR-controle moet worden toegepast en geen verdere acties zijn vereist.

Hormonale anticonceptiva

Lesinurad is een lichte tot matige inductor van CYP3A en kan daarom de plasmaconcentraties van bepaalde hormonale anticonceptiva en zodoende ook de effectiviteit daarvan verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

CYP2B6-substraten

Op basis van gegevens *in vitro* is lesinurad mogelijk een lichte inductor van CYP2B6, maar deze interactie is niet klinisch onderzocht. Daarom wordt aanbevolen om patiënten te controleren op verminderde werkzaamheid van CYP2B6-substraten (bijv. bupropion, efavirenz) bij gelijktijdig gebruik met Zurampic.

Op basis van interactieonderzoeken bij gezonde personen en patiënten, vertoont Zurampic geen klinisch significante interacties met NSAID's (naproxen en indomethacine), colchicine, repaglinide, tolbutamide, febuxostat of allopurinol. Zurampic verminderde enigszins de blootstelling aan oxypurinol (een URAT1-substraat), de belangrijkste metaboliet van allopurinol; het urinezuurverlagende effect van de combinatie met allopurinol was echter significant hoger dan voor elke stof alleen.

Effect van andere geneesmiddelen op lesinurad

CYP2C9-remmers en inductoren

Blootstelling aan lesinurad is verhoogd wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met remmers van CYP2C9. Fluconazol, een matige CYP2C9-remmer, verhoogde de AUC (56%) en C_{max} (38%) van lesinurad en de hoeveelheid lesinurad die onveranderd werd uitgescheiden in de urine. Andere matige CYP2C9-remmers, zoals amiodaron, hebben naar verwachting in gelijke mate invloed op de farmacokinetiek van lesinurad. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Zurampic bij patiënten die matige remmers van CYP2C9 gebruiken. Blootstelling aan lesinurad zal naar verwachting verminderen wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van CYP2C9 (bijv. carbamazepine, een matige CYP2C9-inductor). Controleer op een verminderde werkzaamheid wanneer Zurampic gelijktijdig wordt toegediend met een CYP2C9-inductor.

Rifampicine

Rifampicine, een remmer van OATP's en een inductor van CYP2C9, verlaagde de blootstelling aan lesinurad en leidde tot een lichte verlaging van de hoeveelheid lesinurad die onveranderd werd uitgescheiden in de urine, zonder klinisch relevant effect. Het ontbreken van een waargenomen interactie kan het gevolg zijn van de combinatie van de inductie van CYP2C9 en de remming van OATP1B1 en 1B3.

Epoxidehydrolaseremmers

Remmers van microsomaal epoxidehydrolase (mEH) (bijv. valproïnezuur, valpromide) kunnen het metabolisme van lesinurad verstoren. Zurampic mag niet worden toegediend met remmers van mEH.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lesinurad bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van Zurampic tijdens de zwangerschap te vermijden. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten niet vertrouwen op enkel hormonale anticonceptie bij gebruik van Zurampic (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten blijkt dat lesinurad in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Zurampic mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van lesinurad op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. Bij ratten was er geen effect op de paring of op de vruchtbaarheid met lesinurad (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lesinurad heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

De veiligheid van Zurampic 200 mg werd beoordeeld in klinische fase 3-onderzoeken naar combinatietherapie (inclusief extensieonderzoeken). De meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Zurampic 200 mg zijn influenza, gastro-oesofageale refluxziekte, hoofdpijn en verhoogde creatininenwaarde in het bloed. De ernstige bijwerkingen nierfalen, nierinsufficiëntie en nefrolithiase zijn soms voorgekomen (minder dan 1 melding op de 100 patiënten) (zie Tabel 1). In klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen licht of matig van intensiteit en verdwenen vanzelf bij voortzetting van de behandeling met Zurampic. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot beëindiging van Zurampic was een verhoogde creatininenwaarde in het bloed (0,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie van optreden en systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën worden gedefinieerd op basis van de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn vastgesteld in klinische onderzoeken bij patiënten die Zurampic 200 mg eenmaal daags kregen in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, allopurinol of febuxostat.

Tabel 1 Bijwerkingen naar systeem/orgaanklasse en frequentie

Systeem/orgaanclassificatie	Vaak	Soms	Zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Influenza		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoeligheid*
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		Uitdroging	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn		
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Gastro-oesofageale refluxziekte		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Nierfalen** Nierinsufficiëntie Nefrolithiase	
<i>Onderzoeken</i>	Verhoogde creatiniewaarden in het bloed		

* Fotodermatose, fotosensibiliteitsreactie, allergische dermatitis, pruritus en urticaria.

** Met inbegrip van de voorkeurstermen: nierfalen, chronisch nierfalen en acuut nierfalen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierproblemen

Zurampic veroorzaakt een verhoogde uitscheiding van urinezuur in de nieren, wat kan leiden tot tijdelijke verhogingen van serumcreatinine waarden, niergerelateerde bijwerkingen en nierstenen. Hoewel ook andere doses zijn onderzocht, is de aanbevolen dosis van Zurampic 200 mg eenmaal daags in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer.

In drie 12 maanden durende placebogecontroleerde onderzoeken van Zurampic in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer versus een xanthine-oxidaseremmer alleen (placebo), traden verhogingen op in het serumcreatinine van 1,5 maal tot tweemaal zoveel ten opzichte van de baseline bij 3,9% van de patiënten die Zurampic 200 mg kregen, bij 10,0% van de patiënten die lesinurad 400 mg kregen en 2,3% bij placebo; verhogingen in het serumcreatinine traden op van tweemaal zoveel of meer ten opzichte van de baseline bij 1,8% van de patiënten die Zurampic 200 mg kregen, bij 6,7% van de patiënten die lesinurad 400 mg kregen en 0% bij placebo. Deze verhogingen in het serumcreatinine verdwenen meestal vanzelf zonder onderbreking van de behandeling. Niergerelateerde bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met Zurampic 200 mg (5,7%) en Zurampic 400 mg (11,8%), vergeleken met placebo (4,5%), resulterend in de beëindiging van de behandeling bij respectievelijk 1,2%, 3,3% en 1% (zie rubriek 4.4). De meeste voorkomende niergerelateerde bijwerking was een verhoogde creatinewarde in het bloed (4,3% bij Zurampic 200 mg en 7,8% bij Zurampic 400 mg vergeleken met 2,3% bij placebo). Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie was de incidentie van niergerelateerde bijwerkingen vergelijkbaar bij alle behandelingsgroepen: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) en placebo (13,3%). Ernstige, niergerelateerde bijwerkingen zoals acuut nierfalen en nierinsufficiëntie werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met lesinurad 400 mg (1%) en placebo (0,4%) en bij 0 patiënten die lesinurad 200 mg kregen. Met inbegrip van de langlopende combinatie-extensieonderzoeken was de incidentie van ernstige, niergerelateerde bijwerkingen (inclusief acuut nierfalen) per 100 patiëntjaren blootstelling 0,4 en 1,4 voor respectievelijk Zurampic 200 mg en Zurampic 400 mg in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Gegevens van de langlopende extensieonderzoeken tot 24

maanden laten een renaal veiligheidsprofiel zien dat overeenkomt met dat uit placebogecontroleerde onderzoeken.

In een 6 maanden durend, dubbelblind, placebogecontroleerd monotherapie-onderzoek van Zurampic werden niergerelateerde bijwerkingen en ernstige, niergerelateerde bijwerkingen (inclusief acuut nierfalen) gemeld bij respectievelijk 17,8% en 4,7% van de patiënten die Zurampic 400 mg alleen en bij 0 patiënten die placebo kregen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Onder de ernstige, niergerelateerde bijwerkingen werden nierfalen, acuut nierfalen en nierinsufficiëntie gemeld bij respectievelijk 1,9%, 1,9% en 0,9% van de patiënten die lesinurad 400 mg als monotherapie kregen en bij 0 patiënten die placebo kregen. Omdat de incidentie van ernstige niergerelateerde bijwerkingen verhoogd was bij monotherapie in vergelijking met de combinatietherapie met een xanthine-oxidaseremmer, dient Zurampic niet te worden gebruikt als monotherapie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Patiënten met een voorgeschiedenis van nierstenen mochten deelnemen aan de 12 maanden durende onderzoeken van Zurampic in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer. In deze onderzoeken werden bijwerkingen met nierstenen (met nefrolithiase als meest voorkomende bijwerking) gemeld bij patiënten die werden behandeld met Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) en placebo (1,7%).

Cardiovasculaire veiligheid

In de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar combinatietherapie waren de incidenties van patiënten met toegekende ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte) per 100 beschikbare patiëntjaren: 0,71 (95% BI 0,23, 2,21) voor placebo, 0,96 (95% BI 0,36, 2,57) voor Zurampic 200 mg, en 1,94 (95% BI 0,97, 3,87) voor Zurampic 400 mg, als deze wordt gebruikt in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer. Een causaal verband met Zurampic is niet vastgesteld. Alle patiënten met ernstige cardiovasculaire bijwerkingen die behandeld werden met Zurampic 200 mg hadden een voorgeschiedenis van hartfalen, beroerte of myocardinfarct. Post-hocanalyses in een subgroep van patiënten met hoog cardiovasculair risico bij baseline (gedefinieerd als transient ischemic attack (TIA), angina pectoris, hartfalen, myocardinfarct, perifere vaatziekte en/of beroerte) liet zien dat de incidentie voor ernstige cardiovasculaire bijwerkingen 1/52 was voor placebo en 4/53 voor Zurampic 200 mg wanneer gebruikt in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer.

Overgevoeligheid

Zeldzame gevallen van overgevoeligheid (fotodermatose, fotosensibiliteitsreactie, allergische dermatitis, pruritus en urticaria) met lesinurad zijn gemeld gedurende het klinische programma. Geen van deze gevallen waren ernstig of vereisten ziekenhuisopname.

Speciale patiëntgroepen

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er werden geen algemene verschillen gezien in veiligheid van Zurampic bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (eCrCL van 30-89 ml/min), vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis en er zijn geen symptomen van een overdosis vastgesteld. Patiënten met een overdosis moeten worden behandeld met een symptomatische en ondersteunende verzorging, waaronder adequate hydratatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-jichtpreparaten, preparaten die de uitscheiding van urinezuur verhogen.

ATC-code: M04AB05

Werkingsmechanisme

Lesinurad is een selectieve reabsorptieremmer van urinezuur die de urinezuurtransporter URAT1 remt. URAT1 is verantwoordelijk voor het grootste deel van de reabsorptie van gefilterd urinezuur uit het lumen van de niertubuli. Door URAT1 te remmen, verhoogt lesinurad de uitscheiding van urinezuur, waardoor het serumurinezuur (sUA) daalt. Lesinurad remt tevens OAT4, een urinezuurtransporter die betrokken is bij door diuretica geïnduceerde hyperurikemie.

Indien gecombineerd met een xanthine-oxidaseremmer, verhoogt lesinurad de uitscheiding van urinezuur en verlaagt het de productie van urinezuur, wat leidt tot een grotere sUA-verlaging. Lesinurad mag alleen worden gebruikt in combinatie met een XO-remmer, omdat het gecombineerde gebruik de hoeveelheid urinezuur dat beschikbaar is voor uitscheiding vermindert en het risico op niergerelateerde bijwerkingen verlaagt.

Farmacodynamische effecten

Effecten op serumurinezuur en uitscheiding van urinezuur in de urine

Bij gezonde vrijwilligers verlaagde lesinurad 200 mg de sUA-waarden en verhoogde het de renale klaring en fractionele uitscheiding van urinezuur. Gemiddelde sUA-verlagingen na toediening van Zurampic 200 mg alleen waren ongeveer 46% en 26% na respectievelijk 6 uur en 24 uur postdosis. Wanneer Zurampic 200 mg werd toegevoegd aan een xanthine-oxidaseremmer (bijvoorbeeld febuxostat), werd een additionele sUA-verlaging van 5% en 19% gezien na respectievelijk 6 uur en 24 uur postdosis.

Effect op hartrepolarisatie

Lesinurad toonde bij doses tot 1600 mg geen effect aan op de ECG-parameters (inclusief het QTc-interval) bij gezonde vrijwilligers.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Zurampic 200 mg en 400 mg eenmaal daags werd onderzocht in 3 multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij 1537 volwassen patiënten (43% van deze patiënten was 65 jaar of ouder) met hyperurikemie en jicht in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, allopurinol (CLEAR1 en CLEAR2) of febuxostat (CRYSTAL). Alle onderzoeken duurden 12 maanden en patiënten ontvingen een profylactische behandeling tegen jichtaanvallen met colchicine of NSAID's gedurende de eerste 5 maanden van de behandeling met lesinurad.

Op basis van deze onderzoeken wordt Zurampic alleen aanbevolen in een dosis van 200 mg eenmaal daags in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Zurampic als aanvulling op allopurinol bij patiënten die onvoldoende reageren

In CLEAR1 en CLEAR2 werden patiënten met jicht opgenomen die een stabiele dosis allopurinol gebruikten van minimaal 300 mg (of 200 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie), serumurinezuurwaarden hadden van meer dan 6,5 mg/dl en ten minste 2 jichtaanvallen in de voorgaande 12 maanden hadden gemeld. In beide onderzoeken had 61% van de patiënten een lichte of matige nierinsufficiëntie en 19% had tofi bij baseline. Patiënten bleven hun gebruikelijke dosis allopurinol nemen en werden 1:1:1 gerandomiseerd om Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg of placebo eenmaal daags te krijgen.

Het primaire eindpunt betreffende de werkzaamheid in zowel CLEAR1 als CLEAR2 was het aantal patiënten dat een streefwaarde van serumurinezuur van minder dan 6 mg/dl bereikte in maand 6. In beide onderzoeken bereikten significant meer patiënten die werden behandeld met Zurampic 200 mg

in combinatie met allopurinol de streefwaarde van serumurinezuur van minder dan 6 mg/dl in maand 6 en in maand 12, vergeleken met patiënten die een placebo kregen in combinatie met allopurinol (zie Tabel 2).

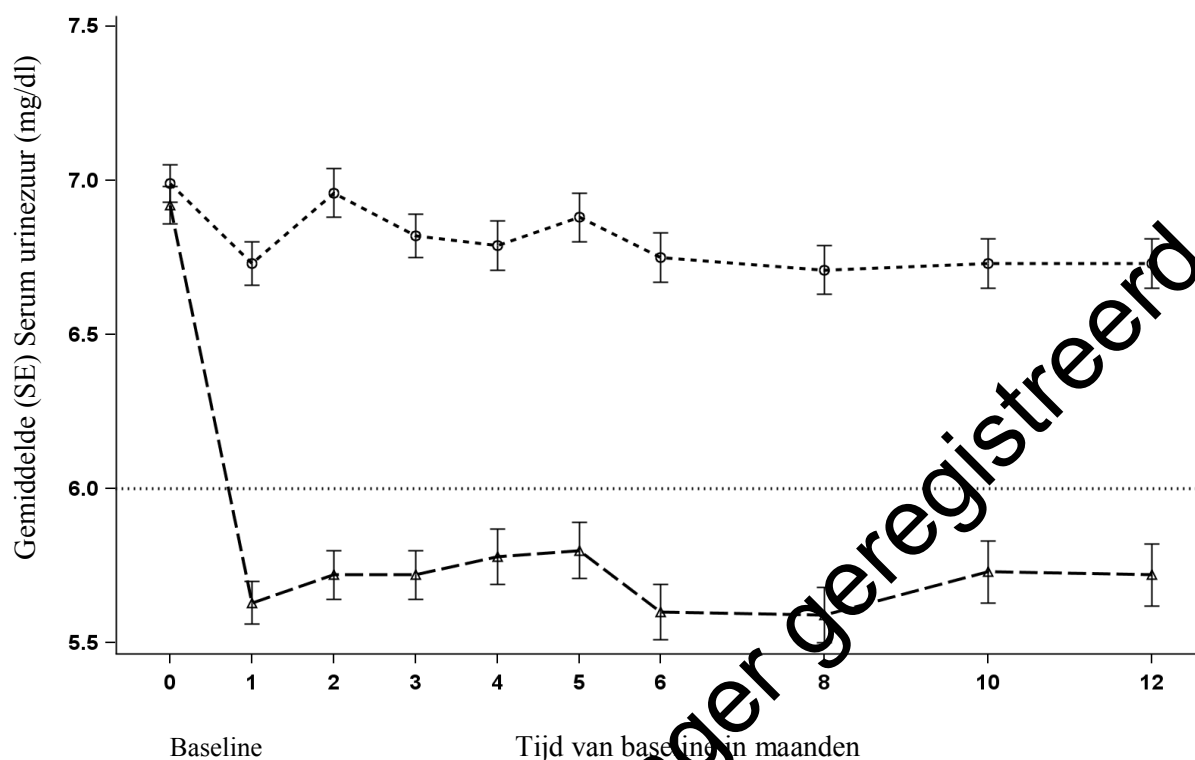
De stabiliteit van de aanhoudende respons werd aangetoond doordat een hoger aantal patiënten dat werd behandeld met Zurampic 200 mg in combinatie met allopurinol de streefwaarde van serumurinezuur bereikte bij elk bezoek gedurende 3 opeenvolgende maanden (maanden 4, 5 en 6), vergeleken met patiënten die werden behandeld met een placebo in combinatie met allopurinol (zie Tabel 2).

Tabel 2 Aantal patiënten dat de streefwaarde van serumurinezuur (<6 mg/dl) bereikte met Zurampic in combinatie met allopurinol - gepoolde gegevens van CLEAR1- en CLEAR2-onderzoek

Tijdstip	Aantal patiënten dat de streefwaarde van serumurinezuur bereikte (<6,0 mg/dl) N (%)		Verschied in aantal (95% BI)
	Placebo + allopurinol N=407	Zurampic 200 mg + allopurinol N=405	Zurampic 200 mg vs. placebo
Maanden 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21, 0,32)
Maand 6	104 (26%)	122 (55%)	0,29 (0,23, 0,36)
Maand 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18, 0,31)

Wanneer Zurampic werd toegevoegd aan allopurinol veroorzaakte dit een onmiddellijke verlaging van het gemiddelde serumurinezuur, in vergelijking met placebo, die op de lange termijn werd behouden bij die patiënten die de behandeling voortzetten (zie Afbeelding 1).

Afbeelding 1 Gemiddelde serumurinezuurwaarden in gepoolde klinische onderzoeken met Zurampic in combinatie met allopurinol bij patiënten met een onvoldoende respons ($sUA \geq 6$ mg/dl) op allopurinol alleen



Behandelingsgroep: --o-- Placebo + Allopurinol —△— Zurampic 200 mg + Allopurinol

In elk onderzoek bereikte een hoger aantal patiënten dat behandeld werd met Zurampic 200 mg in combinatie met allopurinol, vergeleken met placebo in combinatie met allopurinol, een serumwaarde van urinezuur van minder dan 5 mg/dl in maand 6 (CLEAR1: 29% versus 10%; CLEAR2: 35% versus 5%).

Zurampic in combinatie met febuxostat bij jicht met vorming van tofi

In het CRYSTAL-onderzoek werden jichtpatiënten opgenomen met meetbare tofi. Patiënten ontvingen febuxostat 80 mg eenmaal daags gedurende 3 weken en werden vervolgens 1:1:1 gerandomiseerd tot eenmaal daagse doses van Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg of placebo in combinatie met febuxostat. Zesenzestig procent van de patiënten had een lichte of matige nierinsufficiëntie. Vijftig procent van de patiënten had een baseline $sUA \geq 5,0$ mg/dl, na 3 weken behandeling met alleen febuxostat.

Wanneer Zurampic werd toegevoegd aan febuxostat veroorzaakte dit een onmiddellijke verlaging van het gemiddelde serumurinezuur, in vergelijking met placebo, die op de lange termijn werd behouden bij de patiënten die de behandeling voortzetten.

In de subgroep van patiënten met een baseline $sUA \geq 5,0$ mg/dl werd na 3 weken behandeling met febuxostat een significant verschil bereikt bij alle onderzoeksbezoeken voor Zurampic 200 mg in combinatie met febuxostat, vergeleken met placebo in combinatie met febuxostat (zie Tabel 3).

Tabel 3 Aantal patiënten met baseline sUA $\geq 5,0$ mg/dl dat de streefwaarde van serumurinezuur (<5 mg/dl) bereikte met Zurampic in combinatie met febuxostat

	Aantal patiënten dat de streefwaarde van serumurinezuur bereikte ($<5,0$ mg/dl) N (%)		Vershil in aantal (95% BI)
Tijdstip	Placebo + febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg vs. placebo
Maanden 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12, 0,42)
Maand 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03, 0,38)
Maand 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05, 0,39)

Primair eindpunt bij patiënten met nierinsufficiëntie

Consistent met de algehele populatie was het aantal patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (eCrCL 30-89 ml/min) dat streefwaarden van serumurinezuur bereikte in maand 6 56% voor Zurampic 200 mg versus 29% voor placebo wanneer toegevoegd aan allopurinol, en 40% voor Zurampic 200 mg versus 26% voor placebo wanneer toegevoegd aan febuxostat bij patiënten met baseline sUA $\geq 5,0$ mg/dl.

Klinische resultaten - jichtaanvallen die behandeling vereisen

Het percentage jichtaanvallen dat behandeling vereiste was laag en vergelijkbaar met placebo in de laatste 6 maanden van de gerandomiseerde onderzoeken (na beëindiging van de profylactische behandeling van jichtaanvallen) met mediane scores van nul. In de langlopende, ongecontroleerde extensieonderzoeken, nam het aantal jichtaanvallen dat behandeling vereiste verder af bij de 60% van de patiënten die de meededen met de extensieonderzoeken en die de behandeling met Zurampic 200 mg voortzetten in combinatie met allopurinol of febuxostat tot maximaal een extra jaar van behandeling.

Klinische resultaten - oplossing en reductie van tofi

In CRYSTAL was het aantal patiënten dat een volledige resolutie ondervond (gedefinieerd als 100% resolutie van minstens één doeltofus en geen enkele tofus met progressie) van ≥ 1 doeltofus groter in de groep die werd behandeld met Zurampic 200 mg in combinatie met febuxostat, vergeleken met placebo in combinatie met febuxostat, hoewel het verschil niet statistisch verschillend was (26% vergeleken met 21%). Na voortzetting van de behandeling tot 24 maanden met Zurampic 200 mg in combinatie met febuxostat nam het aantal patiënten met een complete resolutie van minstens één doeltofus toe tot 53% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zurampic in alle subgroepen van pediatrische patiënten, voor de behandeling en preventie van hyperurikemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van lesinurad is ongeveer 100%. Lesinurad wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Na toediening van een enkele orale dosis van lesinurad, in gevooede of nuchtere toestand werden maximale plasmaconcentraties (C_{max}) bereikt binnen 1 tot 4 uur. C_{max} - en

AUC-blootstellingen van lesinurad namen proportioneel toe met eenmalige doses van lesinurad van 5 tot 1200 mg. In gevoede toestand was het geometrische gemiddelde lesinurad C_{max} en AUC na een eenmalige dosis lesinurad 200 mg, respectievelijk 6 µg/ml en 29 µg/uur/ml. Er was geen duidelijke invloed van het vetgehalte in de maaltijd op de farmacokinetiek van lesinurad. In klinische onderzoeken werd Zurampic toegediend met voedsel, omdat de daling van het serumurinezuur in gevoede toestand verbeterde.

Zurampic wordt als een 50:50 mengsel van atropisomeren van lesinurad toegediend. De verhouding atropisomeer 1 tot atropisomeer 2 AUC (0-24) was 44:56, omdat atropisomeer 1 een meer uitgebreid metabolisme ondergaat ten opzichte van atropisomeer 2, waardoor atropisomeer 1 een lagere plasmablootstelling heeft dan atropisomeer 2.

Distributie

Lesinurad wordt extensief gebonden aan plasma-eiwitten (meer dan 98%), voornamelijk aan albumine. De veranderingen in plasma-eiwitbinding is niet van grote betekenis bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Het gemiddelde verdelingsvolume bij steady state van lesinurad was ongeveer 20 liter na intraveneuze toediening. Gemiddelde plasma-tot-bloed-ratio's van lesinurad AUC en C_{max} waren ongeveer 1,8, hetgeen erop wijst dat radioactiviteit hoofdzakelijk binnen de plasmaruimte werd gehouden en niet uitgebreid in rode bloedcellen doordrong of verdeeld werd.

Biotransformatie

Lesinurad ondergaat het oxidatieve metabolisme hoofdzakelijk via cytochroom P450 (CYP) 2C9 tot tussenmetaboliet M3c (niet waargenomen *in vivo*) en wordt vervolgens gemetaboliseerd door mEH tot metaboliet M4; er is een minimale bijdrage van CYP1A1, CYP2C19 en CYP3A in het metabolisme van lesinurad. Atropisomeer 1 wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP2C9, terwijl atropisomeer 2 minimaal wordt gemetaboliseerd door zowel CYP2C9 als CYP3A4. Het is onduidelijk of plasmablootstellingen aan metabolieten minimaal zijn. Het is niet bekend of metabolieten bijdragen aan de urinezuurverlagende effecten van lesinurad.

Eliminatie

Nierklaring is 25,6 ml/min (CV=56%). Lesinurad is sterk eiwitgebonden en de nierklaring is hoog (vergeleken met de gebruikelijke glomerulaire filtratiesnelheid bij de mens), hetgeen erop duidt dat actieve uitscheiding een belangrijke rol speelt bij de nieruitscheiding van lesinurad. Binnen 7 dagen na toediening van een eenmalige dosis radiogelabeld lesinurad werd 63% van de toegediende radioactieve dosis teruggevonden in de urine en 32% in de feces. De meeste radioactiviteit werd in de eerste 24 uur teruggevonden in de urine (>60% van de dosis). Ongeveer 30% van de dosis werd als ongewijzigd lesinurad teruggevonden in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van lesinurad was ongeveer 5 uur na een eenmalige dosis. Er vindt geen accumulatie van lesinurad plaats na toediening van meerdere doses.

Lineariteit/non-lineariteit

Na toediening van meerdere doses Zurampic eenmaal daags was er geen bewijs van tijdsafhankelijke wijzigingen in de farmacokinetische eigenschappen en de dosisproportionaliteit bleef behouden.

In vitro-evaluatie van interacties

Lesinurad wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en mEH en in mindere mate door CYP1A1, CYP2C19 en CYP3A. *In vitro* is lesinurad een remmer CYP2C8, maar niet van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 en mEH. Bovendien is lesinurad *in vitro* een inductor van CYP2B6 en CYP3A4 via CAR/PXR. *In vivo* is lesinurad noch een remmer, noch een inductor van CYP2C9 en 2C8, maar een lichte tot matige inductor van CYP3A4. CYP2B6 is niet onderzocht *in vivo*.

Lesinurad is een substraat van OATP1B1, OAT1, OAT3 en OCT1. *In vivo* is lesinurad een remmer van OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 en OCT1 bij klinisch relevante plasmaconcentraties. De activiteit *in vivo* van OATP1B1, OAT1, OAT3 en OCT1 werd echter niet beïnvloed door lesinurad. Lesinurad is *in vitro* geen remmer van p-glycoproteïne, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 en MATE2-K.

Speciale patiëntgroepen

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetische populatieanalyse van klinische gegevens bij jichtpatiënten die maximaal 12 maanden werden behandeld, werd een toename van de blootstelling aan lesinurad geschat van ongeveer 12%, 31% en 65% bij patiënten met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie.

Na toediening van een enkele dosis lesinurad aan personen met nierinsufficiëntie, vergeleken bij personen met een normale nierfunctie, waren de lesinurad C_{max} en AUC respectievelijk 36% en 30% hoger (200 mg) bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (eCrCL 60 tot 89 ml/min), 20% en 73% hoger (200 mg) en 3% en 50% hoger (400 mg) bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (eCrCL 30 tot 59 ml/min) en 13% hoger en 113% hoger (400 mg) bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eCrCL <30 ml/min).

Leverinsufficiëntie

Na toediening van een eenmalige dosis lesinurad 400 mg bij patiënten met lichte (Child-Pugh klasse A) of matige (Child-Pugh klasse B) leverinsufficiëntie, was lesinurad C_{max} vergelijkbaar en lesinurad AUC was respectievelijk 7% en 33% hoger, vergeleken met personen met een normale leverfunctie. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met ernstige (Child-Pugh klasse C) leverinsufficiëntie.

Patiënten met een sterk verlaagde metabole capaciteit van CYP2C9

Ongeveer de helft van een enkele dosis lesinurad wordt geklaard door middel van CYP2C9-metabolisme. Het effect van CYP2C9-genotype op de farmacokinetiek van lesinurad werd onderzocht bij 8 gezonde personen en 59 patiënten met jicht, na een dagelijkse dosis lesinurad variërend van 200 mg tot 600 mg in de aanwezigheid of afwezigheid van een xanthine-oxidaseremmer. Bij de 400 mg dosis, in vergelijking met proefpersonen met een normale metabole capaciteit van CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), werden verhoogde blootstellingen aan lesinurad waargenomen bij proefpersonen met een verlaagde metabole capaciteit van CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N=4], ongeveer 22% toename in AUC) en bij proefpersonen met een sterk verlaagde metabole capaciteit van CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], ongeveer 111% toename in AUC) gepaard gaande met een hogere nieruitscheiding van lesinurad. Individuele waarden vielen echter ruim binnen het bereik dat werd waargenomen bij de proefpersonen met een normale metabole capaciteit.

Voorzichtigheid met het gebruik van Zurampic is geboden bij patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat zij een sterk verlaagde metabole capaciteit van CYP2C9 hebben op basis van hun voorgeschiedenis of ervaring met andere CYP2C9-substraten (zie rubriek 4.4).

Andere speciale patiëntengroepen

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse hebben leeftijd, geslacht, ras en etniciteit geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van lesinurad. Op basis van farmacokinetische modelsimulaties wordt verwacht dat patiënten met matige nierfunctiestoornissen en verminderde CYP2C9-activiteit (gelijktijdige toediening van een CYP2C9-remmer of patiënten met een sterk

verlaagde metabole capaciteit van CYP2C9) een verhoging in AUC hebben van ongeveer 200% in vergelijking tot patiënten met normale nierfunctie en normale CYP2C9-activiteit.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

hypromellose
microkristallijne cellulose
lactosemonohydraat
crospovidon type A
magnesiumstearaat

Tabletcoating

hypromellose,
titaandioxide,
triacetine,
indigokarmijn,
briljantblauw FCF.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige (PVC/PVDC/aluminium) blisterverpakking van 10 of 14 (kalenderverpakking) tabletten.
Verpakkingsgrootten van 10, 28, 30, 98 in ongeperforeerde blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootte van 100 x 1 filmomhulde tablet in geperforeerde eenheidsdosis-blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1080/001 10 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1080/002 28 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1080/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1080/004 98 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1080/005 100x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosis)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

DD/MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTVERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREFFING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): om het cardiovasculaire risico in combinatie met lesinuradblootstelling te onderzoeken, voornamelijk bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, moet de vergunninghouder de resultaten van een observationele prospectieve studie uitvoeren en indienen volgens een afgesproken protocol.	2Q 2019

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BESLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zurampic 200 mg filmomhulde tabletten
lesinurad

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lesinurad.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN REIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1080/001 10 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1080/002 28 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1080/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1080/004 98 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1080/005 100x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zurampic 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ONGEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING (10 TABLETTEN)

GEPERFOREERDE EENHEIDSDOSIS

KALENDER BLISTERVERPAKKING (14 TABLETTEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zurampic 200 mg tabletten
lesinurad

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HAND
BRENGEN**

Grünenthal GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma. Di. Wo. Do. Vr. Za. Zo.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zurampic 200 mg filmomhulde tabletten lesinurad

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zurampic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zurampic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zurampic bevat het werkzame bestanddeel lesinurad en wordt gebruikt voor de behandeling van jicht bij volwassen patiënten door de urinezuurspiegel in het bloed te verlagen. Zurampic moet samen worden ingenomen met allopurinol of febuxostat, geneesmiddelen die ook wel ‘xanthine-oxidaseremmers’ worden genoemd en eveneens worden gebruikt voor de behandeling van jicht door de hoeveelheid urinezuur in het bloed te verlagen.

Uw arts zal Zurampic voorschrijven als uw jicht niet onder controle kan worden gebracht met uw huidige medicatie. U moet Zurampic samen met allopurinol of febuxostat gebruiken.

Hoe werkt Zurampic?

Jicht is een vorm van artritis en wordt veroorzaakt door een opstapeling van uraatkristallen rond de gewrichten. Door het verlagen van de hoeveelheid urinezuur in het bloed, stopt Zurampic deze opstapeling en kan verdere schade aan de gewrichten voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft het ‘tumorlysis-syndroom’ - een snelle afbraak van kankercellen, wat hoge urinezuurspiegels kan veroorzaken.
- U heeft het syndroom van Lesch-Nyhan - een zeldzame erfelijke aandoening die begint tijdens de jeugd en waarbij er te veel urinezuur in het bloed zit.
- Uw nieren werken erg slecht of u heeft eindstadium nierfalen.
- U heeft een niertransplantatie ondergaan.
- U krijgt nierdialyse.

Gebruik Zurampic niet als een van de bovenstaande vermeldingen op u van toepassing is. Neem bij twijfel contact op met uw arts of apotheker voordat u Zurampic inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Houd de bijwerkingen in de gaten.

Zurampic kan ernstige nierproblemen veroorzaken (zie rubriek 4), die vaker optreden als Zurampic alleen wordt ingenomen (zie rubriek 3). Uw arts kan u vragen om onderzoeken te ondergaan om te controleren hoe uw nieren werken.

Vertel het uw arts voordat u dit middel gaat gebruiken als u hartfalen of andere hartproblemen heeft of heeft gehad.

Als uw jicht verergert

Sommige mensen kunnen meer jichtaanvallen (flare-ups) krijgen als ze starten met Zurampic en gedurende de eerste weken of maanden van de behandeling. Als dit gebeurt, moet u Zurampic toch blijven gebruiken en contact opnemen met uw arts of apotheker. Het geneesmiddel werkt nog steeds door de urinezuurspiegel te verlagen. Als u Zurampic blijft gebruiken zoals voorgeschreven door uw arts zullen na verloop van tijd uw jichtaanvallen minder vaak optreden.

Uw arts kan u andere medicijnen voorschrijven, zoals colchicine en NSMT's (niet-steroïdale ontstekingsremmers). Deze helpen de symptomen van jichtaanvallen (een plotselinge hevige pijn en zwelling in een gewricht) te voorkomen of te behandelen. Uw arts zal u vertellen hoe lang u deze geneesmiddelen moet gebruiken.

Tests en controles

Uw arts zal controleren hoe goed uw nieren werken, voor en tijdens de behandeling met Zurampic. Uw arts kan overwegen om met Zurampic te stoppen als uit uw bloedtests blijkt dat uw nieren anders zijn gaan werken (verhoogde creatinewaarden in het bloed) of als u verschijnselen heeft van nierproblemen. Uw arts kan u vragen opnieuw te beginnen met de behandeling met Zurampic als uw nierfunctie verbetert.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zurampic wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Zurampic nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is nodig omdat Zurampic de werking van sommige andere geneesmiddelen kan beïnvloeden. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook de werking van Zurampic beïnvloeden.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat ze een wisselwerking kunnen hebben met Zurampic en uw arts dit moet weten:

- acetylsalicylzuur (aspirine) - voor verlichting van koorts en pijn - in doses van meer dan 325 mg per dag
- geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk, zoals amlodipine
- geneesmiddelen voor de behandeling van een te hoog cholesterolgehalte, zoals simvastatine
- fluconazol - voor de behandeling van schimmelinfecties
- amiodaron - voor de behandeling van hartritmestoornissen
- valproïnezuur, valpromide of carbamazepine - voor de behandeling van toevallen (insulten), stemmingsstoornissen en ter voorkoming van migraine
- sildenafil - voor de behandeling van erectiestoornissen
- anticonceptiva - gebruikt ter voorkoming van zwangerschap, met inbegrip van orale anticonceptie (zoals 'de pil'), injecties, pleisters en implantaten
- rifampicine - voor de behandeling van tuberculose

- warfarine - voor de preventie en behandeling van vorming van bloedstolsels in de benen, longen, hersenen en hart.

Als een van de bovenstaande vermeldingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Zurampic inneemt.

Zwangerschap en borstvoeding

U moet het gebruik van Zurampic vermijden tijdens de zwangerschap of als u borstvoeding geeft. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zurampic heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om gereedschappen te gebruiken of machines te bedienen.

Zurampic bevat lactose

Zurampic-tabletten bevatten lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zurampic moet altijd samen met uw ochtenddosering van allopurinol of febuxostat worden ingenomen.

Als u deze aanwijzingen niet opvolgt, kan dit het risico op bijwerkingen van de nieren vergroten (zie rubriek 4).

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

De aanbevolen dosering is 1 tablet van 200 mg eenmaal daags in de ochtend. Neem niet meer dan één (1) tablet Zurampic per dag.

Dit geneesmiddel innemen

- Neem dit geneesmiddel 's ochtends in met voedsel en water.
- Zurampic moet gelijktijdig worden ingenomen met de ochtenddosering van een xanthine-oxidaseremmer, zoals allopurinol of febuxostat. Als u Zurampic alleen inneemt, vergroot dit de kans op nierproblemen.
- Drink veel water gedurende de dag. Twee liter is een goede hoeveelheid.

Als u stopt met het innemen van uw xanthine-oxidaseremmer, moet u ook stoppen met Zurampic.

Zurampic mag nooit zonder een xanthine-oxidaseremmer worden ingenomen. Als u deze aanwijzingen niet opvolgt, kan dit het risico op bijwerkingen van de nieren vergroten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u te veel van dit geneesmiddel heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Wacht en neem uw volgende dosis Zurampic met uw volgende ochtenddosering allopurinol of febuxostat. Neem contact op met uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoe u uw volgende dosis moet innemen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het innemen van Zurampic zonder het advies van uw arts, ook niet als u zich beter voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen –soms voorkomend – kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen. Stop met het gebruiken van Zurampic en neem onmiddellijk contact op met een arts als een van de volgende bijwerkingen optreedt, omdat dit verschijnselen kunnen zijn van problemen met uw nieren – u heeft misschien dringend medische behandeling nodig:

- pijn in de zij (onder uw ribben en boven uw heupbeen),
- zich misselijk voelen (nausea), braken,
- veranderingen in het plassen of moeite met plassen,
- zich moe of niet goed voelen of verminderde eetlust.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Vaak voorkomend – kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

- griep (influenza),
- hoofdpijn,
- verhoogde hoeveelheid creatinine in uw bloed - aangetoond in onderzoeken,
- brandend maagzuur (zuurbranden).

Soms voorkomend – kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen

- nierstenen,
- uitdroging (verlies van te veel vocht uit uw lichaam).

Zelden voorkomend – kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 personen

- huidreacties, inclusief roodheid, jeukende huid, huiduitslag met bultjes (netelroos) en huiduitslag als gevolg van zonlicht.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos of blisterfolie na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lesinurad.
- Elke Zurampic 200 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat 200 mg lesinurad.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - tabletkern: hypromellose, microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat (zie rubriek 2), crospovidon, magnesiumstearaat
 - filmcoating: hypromellose, titaandioxide, triacetine, indigokarmijn, briljantblauw FCF.

Hoe ziet Zurampic eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zurampic 200 mg: een blauwe, ovale, filmomhulde tablet met een afmeting van 5,7 x 12,9 mm, met aan één zijde de inscriptie "LES200".

Zurampic 200 mg tabletten zijn beschikbaar in doorzichtige blisterverpakkingen in verpakkingsgrootten van 10, 28, 30 of 98 ongeperforeerde blisterverpakkingen en 100 x 1 geperforeerde eenheidsdosis-b blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Nederland

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K

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

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
E-28027 Madrid
Tel: +34 (91) 301 93 00

Polska
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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, Dublin
Tel: +44 (0)800 331 8960
medicalinformation@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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd