

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zurampic 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lesinuradu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 52,92 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oválne modré tablety s rozmermi 5,7 x 12,9 mm.

Tablety majú na jednej strane vyryté „LES200“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zurampic v kombinácii s inhibítormi xantínoxidázy je indikovaný u dospelých ako prídavná liečba hyperurikémie u pacientov s dnou (s tofmi alebo bez), ktorí nedosiahli cieľové hladiny kyseliny močovej v sére pri primeranej dávke samotného inhibítora xantínoxidázy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Zurampicu je 200 mg jedenkrát denne ráno. Je to zároveň maximálna dávka (pozri časť 4.4).

Tablety Zurampic sa musia podávať súbežne s rannou dávkou inhibítora xantínoxidázy, t.j. alopurinol alebo febuxostát, v rovnakom čase. Odporúčaná najnižšia dávka alopurinolu je 300 mg alebo 200 mg u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 30 – 59 ml/min). Ak sa liečba inhibítormi xantínoxidázy preruší, musí sa prerušiť aj dávkovanie Zurampicu.

Pacientov je potrebné informovať, že nedodržanie týchto pokynov môže zvýšiť riziko renálnych udalostí (pozri časť 4.4).

Pacientov je potrebné poučiť o dodržiavaní dostatočného pitného režimu (napr. 2 litre tekutín denne).

Cieľová hladina kyseliny močovej v sére je menej ako 6 mg/dl (360 μ mol/l). U pacientov s tofmi alebo perzistentnými príznakmi je cieľová hladina menej ako 5 mg/dl (300 μ mol/l). Vyšetrenie cieľovej hladiny kyseliny močovej v sére možno vykonať už 4 týždne po začatí liečby Zurampicom.

Profylaxia dnavého záchvatu kolchicínom alebo nesteroidovým protizápalovým liečivom (NSAID) sa odporúča po dobu aspoň 5 mesiacov pri začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2), avšak u starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú zníženú funkciu obličiek (pozri odporúčania na dávkovanie pri poruche funkcie obličiek). Skúsenosti u starších pacientov (≥ 75 rokov) sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Liečba Zurampicom sa nesmie začať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl menej ako 30 ml/min), s terminálnym štádiom ochorenia obličiek alebo u pacientov na dialýze (pozri časti 4.3 a 4.4). Na základe mechanizmu účinku nemusí byť lesinurad u týchto pacientov účinný (pozri časť 5.1). Liečba Zurampicom sa nemá začať u príjemcov transplantovanej obličky.

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (hodnota CrCl 30 – 89 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Zurampic sa má používať opatrne u pacientov s CrCl nad 30 a menej ako 45 mL/min (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Zurampic sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, preto nie je možné poskytnúť odporúčania pre dávku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zurampicu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Zurampic sa má užívať ráno s jedlom a vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so syndrómom z rozpadu nádoru alebo Leschovým-Nyhanovým syndrómom.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl menej ako 30 ml/min), s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, príjemcovia transplantovanej obličky alebo pacienti na dialýze (pozri časť 4.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Renálne udalosti

Liečba 200 mg lesinuradu v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy sa spájala so zvýšeným výskytom zvýšenia kreatinínu v sére, ktoré súvisia so zvýšenou renálnou exkréciou kyseliny močovej. Po začatí liečby Zurampicom sa môžu objaviť nežiaduce reakcie súvisiace s funkciou obličiek (pozri časť 4.8). Pri podávaní 400 mg Zurampicu samotného alebo v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy sa pozoroval vyšší výskyt zvýšenia kreatinínu v sére a nežiaducich reakcií súvisiacich s obličkami, vrátane

závažných nežiaducich reakcií s najvyšším výskytom pri podávaní Zurampicu ako monoterapie. Zurampic sa nemá používať ako monoterapia alebo v dávkach vyšších ako je odporúčaná dávka.

Skúsenosť so Zurampicom u pacientov s odhadovaným CrCl (estimated creatinine clearance, eCrCl) nižším ako 45 ml/min je obmedzená. Zurampic sa má preto používať s opatnosťou u pacientov s CrCl v rozmedzí od 30 ml/min až menej ako 45 ml/min.

Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť pred začatím liečby Zurampicom a následne sa má sledovať v pravidelných intervaloch, napr. 4-krát ročne, na základe klinických ukazovateľov ako je východisková funkcia obličiek, deplécia objemu, súbežné ochorenie alebo súbežne užívané lieky. Pacienti so zvýšeniami kreatinínu v sére vyššími ako 1,5-násobok hodnoty pred začatím liečby sa majú starostlivo sledovať. Ak dôjde k zvýšeniu kreatinínu v sére na viac ako 2-násobok hodnoty pred začatím liečby alebo ak je celková hodnota kreatinínu v sére vyššia ako 4,0 mg/dl, liečba Zurampicom sa má prerušiť. Liečba sa má prerušiť u pacientov, ktorí hlásia príznaky, ktoré môžu naznačovať akútnu nefropatiu zapríčinenú kyselinou močovou, vrátane bolesti v slabine, nauzey alebo vrátenia, prerušte liečbu a okamžite zmerajte kreatinín v sére. Liečba Zurampicom sa nemá opätovne nasadiť bez ďalšieho objasnenia abnormalít kreatinínu v sére.

Existujúce kardiovaskulárne ochorenie

Použitie Zurampicu sa neodporúča u pacientov s nestabilnou anginou pectoris, zlyhávaním srdca triedy III alebo IV podľa New York Heart Association (NYHA), nekontrolovanou hypertenziou alebo s nedávnym prípadom infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, či hlbkovej žilovej trombózy počas posledných 12 mesiacov vzhľadom na nedostatok údajov. U stabilizovaných pacientov s kardiovaskulárnym ochorením sa má pomer prínosu/rizika priebežne individuálne vyhodnocovať pri súčasnom zohľadnení prínosu znížených hladín urátu oproti potenciálnemu zvýšeniu rizika srdcovej príhody (pozri časť 4.8).

Akútne dnové záchvaty

Po začatí liečby Zurampicom sa môžu objaviť dnové záchvaty. Je to z dôvodu zníženia hladín kyseliny močovej v sére, ktoré vedie k mobilizácii urátu z depozitov v tkanivách. Profylaxia dnavého záchvatu kolchicínom alebo NSAID sa odporúča pri začatí liečby Zurampicom po dobu aspoň 5 mesiacov (pozri časť 4.2).

Liečbu Zurampicom nie je nutné prerušiť z dôvodu dnavého záchvatu. U jednotlivých pacientov sa má dnavý záchvat liečiť súbežne podľa potreby. Nepretržitá liečba Zurampicom znižuje frekvenciu dnavých záchvatov.

Vplyv genotypu CYP2C9

Pacienti, o ktorých je známe, že sú pomalými metabolizérmi CYP2C9 sa majú liečiť s opatnosťou, keďže možné riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s obličkami môže byť zvýšené (pozri časti 4.8 a 5.2).

Klinicky významné interakcie s inými liekmi

Substráty CYP3A

Lesinurad je miernym až stredne silným induktorom CYP3A (pozri časť 4.5). Indukčný účinok lesinuradu možno očakávať po 2 až 3 týždňoch nepretržitého súbežného podávania Zurampicu. U pacientov užívajúcich hypolipidemiká (ako sú lovastatín alebo simvastatín) alebo antihypertenzíva (ako sú amlodipín, felodipín alebo nifedipín), ktoré sú citlivými substrátmi CYP3A, sa odporúča dodatočné sledovanie hladiny tukov a krvného tlaku vzhľadom na to, že ich účinnosť môže byť znížená (pozri časť 4.5).

Hormonálne kontraceptíva

Hormonálne kontraceptíva, vrátane perorálnych, injekčných, transdermálnych a implantovateľných foriem, nemusia spoľahlivo účinkovať pri súbežnom podávaní Zurampicu. Pri užívaní Zurampicu

majú pacientky v plodnom veku používať prídavné metódy antikoncepcie a nemajú sa spoliehať na samotnú hormonálnu antikoncepciu (pozri časť 4.5 a 4.6).

Pacienti v pokročilom veku (≥ 75 rokov)

Skúsenosti s liečbou pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené. Pri liečbe týchto pacientov Zurampicom sa má postupovať opatrne.

Sekundárna hyperurikémia

U pacientov so sekundárnou hyperurikémiou (vrátane príjemcov transplantovaného orgánu) sa neuskutočnili žiadne štúdie.

Intolerancia laktózy

Zurampic obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Salicyláty

Salicyláty v dávkach vyšších ako 325 mg denne môžu znížiť účinok lesinuradu znižujúceho hladinu kyseliny močovej v sére a nemajú sa podávať súbežne so Zurampicom. Konzistentný účinok na znižovanie kyseliny močovej v sére sa pozoroval u pacientov, ktorí dostávali nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej v kombinácii s alopurinolom alebo febuxostátom v placebom kontrolovaných štúdiách. Pre dávky salicylátov 325 mg denne alebo menej (t.j. na kardiovaskulárnu protekciu) nie sú žiadne obmedzenia.

Tiazidové diuretiká

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov užívajúcich tiazidové diuretiká v kombinácii s alopurinolom alebo febuxostátom sa pozorovalo konzistentné znižovanie kyseliny močovej v sére.

Farmakokinetické interakcie

Vplyv lesinuradu na iné lieky:

Substráty CYP3A

Mierna až stredne silná indukcia CYP3A lesinuradom môže znížiť plazmatické expozície súbežne podávaných liekov, ktoré sú citlivými substrátmi CYP3A. V interakčných štúdiách Zurampicu a substrátov CYP3A, vykonaných u zdravých osôb, znížil lesinurad plazmatické koncentrácie sildenafilu a amlodipínu. Inhibitory HMG-CoA reduktázy, ktoré sú citlivými substrátmi CYP3A, sa môžu s lesinuradom vzájomne ovplyvňovať. V pivotných klinických skúšaní bola zmena lieku podávaného súbežne potrebná u väčšieho podielu pacientov užívajúcich hypolipidemiká alebo antihypertenzíva, ktoré boli substrátmi CYP3A, liečených Zurampicom 200 mg v kombinácii s inhibítorom xantinoxidázy v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo v kombinácii s inhibítorom xantinoxidázy (35 % oproti 28 % v uvedenom poradí). Má sa zvážiť možnosť zníženej účinnosti súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A a ich účinnosť (napr. krvný tlak a hladiny cholesterolu) sa má sledovať (pozri časť 4.4).

Warfarín

V interakčnej štúdii vykonanej u zdravých osôb s viacnásobnými dávkami Zurampicu 400 mg a jednorazovou dávkou warfarínu (25 mg), viedlo podanie lesinuradu k zníženiu expozície R-warfarínu (menej aktívny enantiomér) a nemalo žiadny vplyv na expozíciu S-warfarínu (aktívnejší enantiomér). Lesinurad navyše viedol k 6 – 8% zníženiu medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR) a protrombínového času (PT). Malo by sa použiť štandardné sledovanie INR, žiadne ďalšie opatrenia nie sú potrebné.

Hormonálne kontraceptíva

Lesinurad je miernym až stredne silným induktorom CYP3A a preto môže znížiť plazmatické koncentrácie niektorých hormonálnych kontraceptív a tým znížiť antikoncepčnú účinnosť (pozri časť 4.4 a 4.6).

Substráty CYP2B6

Na základe údajov *in vitro* môže byť lesinurad miernym induktorom CYP2B6, ale klinický význam tejto interakcie sa neskúmal. Pri súbežnom podávaní so Zurampicom sa preto odporúča sledovať u pacientov zníženú účinnosť substrátov CYP2B6 (napr. bupropión, efavirenz).

Na základe interakčných štúdií u zdravých osôb alebo pacientov s dnou nemá Zurampic klinicky významné interakcie s NSAID (naproxén a indometacín), kolchicínom, repaglinidom, tolbutamidom, febuxostátom alebo alopurinolom. Zurampic mierne znižuje expozíciu oxypurinolu (substrát UPA 11), hlavného metabolitu alopurinolu; účinok lesinuradu v kombinácii s alopurinolom na znižovanie kyseliny močovej bol však signifikantne väčší ako účinok samostatných liečiv.

Vplyv iných liekov na lesinurad

Inhibítory a induktory CYP2C9

Expozícia lesinuradu sa pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP2C9 zvyšuje. Flukonazol, stredne silný inhibítor CYP2C9 zvýšil AUC (56 %) a C_{max} (38 %) lesinuradu, rovnako ako aj množstvo lesinuradu vylúčeného močom v nezmenenej forme. Pri iných stredne silných inhibítoroch CYP2C9, ako je amiodarón, možno tiež očakávať podobný vplyv na farmakokinetiku lesinuradu. Odporúča sa preto používať Zurampic s opatrnosťou u pacientov užívajúcich stredne silné inhibítory CYP2C9. Pri súbežnom podávaní s induktormi CYP2C9 (napr. karbamazepín, mierny induktor CYP2C9) sa očakáva zníženie expozície lesinuradu. Pri súbežnom podávaní Zurampicu s induktorom CYP2C9 je nutné pacienta sledovať pre zníženú účinnosť.

Rifampicín

Rifampicín, inhibítor OATP a induktor CYP2C9, znížil expozíciu lesinuradu a mierne znížil množstvo lesinuradu vylúčeného močom v nezmenenej forme bez klinicky významného účinku. Dôvodom nezaznamenananej interakcie môže byť kombinácia indukcie CYP2C9 a inhibície OATP1B1 a 1B3.

Inhibítory epoxid hydrolázy

Inhibítory mikrozomálnej epoxid hydrolázy (microsomal Epoxide Hydrolase, mEH) (napr. kyselina valproová, valpromid) môžu interferovať s metabolizmom lesinuradu. Zurampic sa nemá podávať s inhibítormi mEH.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o použití lesinuradu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Zurampicu počas gravidity. Pacientky vo fertilnom veku by sa nemali spoliehať len na samotnú hormonálnu antikoncepcie, keď užívajú Zurampic (pozri časti 4.4 a 4.5).

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie lesinuradu do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť. Zurampic sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok lesinuradu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Lesinurad nemal vplyv na párenie alebo fertilitu potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovpľyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lesinurad nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť 200 mg Zurampicu sa hodnotila v klinických skúšaniach fázy 3 (vrátane predĺžení štúdií) kombinovanej liečby. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby 200 mg Zurampicu sú chrípka, gastroezofágová refluxová choroba, bolesť hlavy a zvýšený kreatinín v krvi. Závažné nežiaduce reakcie ako zlyhanie obličiek, porucha funkcie obličiek a nefrolitiáza sa vyskytli menej často (menej ako 1 prípad na 100 pacientov) (pozri tabuľku 1). V klinických skúšaniach bola väčšina nežiaducich reakcií miernej alebo stredne závažnej intenzity a odznela počas pokračujúcej liečby Zurampicom. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby Zurampicom bol zvýšený kreatinín v krvi (0,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 1 uvádza zoznam nežiaducich reakcií identifikovaných v klinických štúdiách u pacientov užívajúcich 200 mg Zurampicu jedenkrát denne v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy, alopurinolom alebo febuxostátom.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie

Klasifikácia orgánového systému	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>	chrípka		
<i>Poruchy imunitného systému</i>			precitlivenosť*
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		dehydratácia	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	gastroezofágová refluxová choroba		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		zlyhanie obličiek** porucha funkcie obličiek nefrolitiáza	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	zvýšený kreatinín v krvi		

* Fotodermatóza, fotosenzitívna reakcia, alergická dermatitída, pruritus a urtikária.

**Zahŕňa preferované názvy: zlyhanie obličiek, chronické zlyhávajúce obličky a akútne zlyhanie obličiek.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Renálne udalosti

Zurampic spôsobuje zvýšenie renálnej exkrécie kyseliny močovej, čo môže viesť k prechodným zvýšeniam kreatinínu v sére, nežiaducim reakciám súvisiacim s obličkami a obličkovým kameňom. Napriek tomu, že boli skúmané aj iné dávky, odporúčaná dávka Zurampicu je 200 mg jedenkrát denne v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy.

V troch 12-mesačných placebom kontrolovaných skúšaní Zurampicu v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy oproti samotnému inhibítoru xantínoxidázy (placebo), sa vyskytli 1,5- až 2-násobné zvýšenia kreatinínu v sére oproti východiskovej hodnote u 3,9 % pacientov užívajúcich 200 mg Zurampicu, u 10,0 % pacientov užívajúcich 400 mg Zurampicu a u 2,3 % pacientov dostávajúcich placebo; 2-násobné alebo väčšie zvýšenia kreatinínu v sére oproti východiskovej hodnote u 1,8 % pacientov užívajúcich 200 mg Zurampicu, u 6,7 % pacientov užívajúcich 400 mg Zurampicu a u 0 % pacientov dostávajúcich placebo. Tieto zvýšenia kreatinínu v sére zvyčajne odzneli, väčšinou bez prerušenia liečby. Nežiaduce reakcie súvisiace s obličkami boli hlásené u pacientov liečených 200 mg Zurampicu (5,7 %) a 400 mg Zurampicu (11,8 %) v porovnaní s placebom (4,5 %), čo viedlo k ukončeniu liečby u 1,2 %, 3,3 % a 1 % pacientov, v uvedenom poradí (pozri časť 4.4). Najčastejšou nežiaducou reakciou súvisiacou s obličkami bolo zvýšenie kreatinínu v krvi (4,3 % pri 200 mg Zurampicu a 7,8 % pri 400 mg Zurampicu v porovnaní s 2,3 % pri placebe). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s obličkami podobný v rámci všetkých liečebných skupín: 200 mg Zurampicu (12,7 %), 400 mg Zurampicu (16,3 %) a placebo (13,3 %). Závažné nežiaduce reakcie súvisiace s obličkami, napr. akútne zlyhanie obličiek a porucha funkcie obličiek, boli hlásené u pacientov liečených 400 mg lesinuradu (1 %) a dostávajúcich placebo (0,4 %), ale u žiadneho pacienta liečeného 200 mg lesinuradu. Vráťane dlhodobých predĺžení štúdií kombinovanej liečby s inhibítorom xantínoxidázy boli výskytu závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s obličkami (vrátane akútneho zlyhania obličiek) na 100 pacientorokov expozície 0,4 pre 200 mg Zurampicu a 1,4 pre 400 mg Zurampicu (pozri časti 4.2 a 4.4). Údaje z dlhodobých predĺžení štúdií až do 24 mesiacov odhaľujú konzistentný bezpečnostný profil účinku na obličky s bezpečnostným profilom pozorovaným v placebom kontrolovaných štúdiách.

V 6-mesačnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii monoterapie Zurampicom boli nežiaduce reakcie súvisiace s obličkami a závažné nežiaduce reakcie súvisiace s obličkami (vrátane akútneho zlyhania obličiek) hlásené u 17,8 % a 4,7 % pacientov užívajúcich 400 mg samotného Zurampicu, ale u žiadneho pacienta dostávajúceho placebo (pozri časti 4.2 a 4.4). V rámci závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s obličkami: u pacientov dostávajúcich 400 mg lesinuradu v monoterapii bolo hlásené zlyhanie obličiek u 1,9 %, akútne zlyhanie obličiek u 1,9 % a porucha funkcie obličiek u 0,9 % pacientov, ale u žiadneho pacienta dostávajúceho placebo. Keďže v porovnaní s kombinovanou liečbou s inhibítorom xantínoxidázy bol pri monoterapii vyšší výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami, Zurampic sa nemá používať ako monoterapia (pozri časti 4.2 a 5.1).

Pacientom s obličkovými kameňmi v anamnéze bolo umožnené zaradenie do 12-mesačných štúdií Zurampicu v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy. V týchto štúdiách boli nežiaduce reakcie spojené s obličkovými kameňmi (najčastejšou z nich bola nefrolitiáza) hlásené u pacientov liečených 200 mg Zurampicu (0,6 %), 400 mg Zurampicu (2,5 %) a dostávajúcich placebo (1,7 %).

Kardiovaskulárna bezpečnosť

V randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách kombinovanej liečby boli výskytu pacientov s posudzovanými veľkými nežiaducimi kardiovaskulárnymi príhodami (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda) na 100 pacientorokov expozície: 0,71 (95% IS 0,23; 2,21) pre placebo, 0,96 (9 % IS 0,36; 2,57) pre 200 mg Zurampicu a 1,94 (95% IS 0,97; 3,87) pre 400 mg Zurampicu, pri použití v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy. Kauzálna súvislosť so Zurampicom sa nestanovila. Všetci pacienti so závažnou nežiaducou kardiovaskulárnou udalosťou liečení 200 mg Zurampicu mali zlyhávanie srdca, cievnu mozgovú príhodu alebo infarkt myokardu v anamnéze. Post-hoc analýza v podskupine pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom na začiatku (definované ako prechodný ischemický záchvat, angina pectoris, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, ochorenie periférnych ciev a/alebo cievna mozgová príhoda), ukázala, že výskyt veľkých nežiaducich kardiovaskulárných príhod bol 1/52 pre placebo a 4/53 pre 200 mg Zurampicu pri použití v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy.

Precitlivosť

Zriedkavé prípady precitlivosti (fotoerematóza, fotosenzitívna reakcia, alergická dermatitída, svrbenie a žihľavka) sa hlásili s lesinuradom počas klinického programu. Žiadny z nich nebol závažný alebo vyžadujúci hospitalizáciu.

Iné osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Neboli pozorované žiadne rozdiely v bezpečnosti Zurampicu u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eCrCL 30 - 89 ml/min) v porovnaní s pacientami s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akýkoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania a príznaky predávkovania nie sú stanovené. V prípade predávkovania majú pacienti podstúpiť symptomatickú a podpornú liečbu, vrátane primeranej hydratácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiuratiká (liečba dny), liečivá zvyšujúce vylučovanie kyseliny močovej, ATC kód: M04AB05

Mechanizmus účinku

Lesinurad je selektívny inhibítor reabsorpcie kyseliny močovej, ktorý inhibuje transportér kyseliny močovej URAT1. URAT1 je zodpovedný za väčšinový podiel reabsorpcie prefiltrovannej kyseliny močovej z lúmenu renálnych tubulov. Lesinurad inhibíciou URAT1 zvyšuje exkréciu kyseliny močovej a tým znižuje kyselinu močovú v sére. Lesinurad tiež inhibuje OAT4, transportér kyseliny močovej zapojený do hyperurikémie indukovanej diuretikom.

Lesinurad v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy zvyšuje exkréciu kyseliny močovej a znižuje tvorbu kyseliny močovej, čo vedie k výraznejšiemu zníženiu kyseliny močovej v sére. Lesinurad sa má používať len v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy, pretože používanie tejto kombinácie znižuje množstvo kyseliny močovej, ktorá je k dispozícii na exkréciu a znižuje riziko udalostí súvisiacich s obličkami.

Farmakodynamické účinky

Účinky na kyselinu močovú v sére a exkréciu kyseliny močovej močom

200 mg lesinuradu znížilo u zdravých osôb hladiny kyseliny močovej v sére a zvýšilo renálny klírens a frakčnú exkréciu kyseliny močovej. 6 hodín a 24 hodín po podaní 200 mg samotného Zurampicu boli priemerné zníženia kyseliny močovej v sére približne 46 % a 26 %, v uvedenom poradí. 6 hodín a 24 hodín po podaní 200 mg Zurampicu pridaného k inhibítoru xantínoxidázy (t.j. febuxostát) sa pozorovali dodatočné zníženia kyseliny močovej v sére: 25 % a 19 %, v uvedenom poradí.

Účinok na repolarizáciu srdca

Lesinurad v dávkach až do 1 600 mg nepreukázal u zdravých osôb účinok na parametre EKG (vrátane QTc intervalu).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Zurampicu 200 mg a 400 mg jedenkrát denne sa skúmala v 3 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u 1 537 dospelých pacientov (13 % z týchto pacientov bolo starších, ≥ 65 rokov) s hyperurikémiou a dnou v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy, alopurinolom (CLEAR1 a CLEAR2) alebo febuxostátom (CRYSTAL). Všetky štúdie trvali 12 mesiacov a pacienti dostávali počas prvých 5 mesiacov liečby lesinuradom kolchicín alebo NSAID na profylaxiu dnových záchvatov.

Na základe týchto štúdií je Zurampic odporúčaný len v dávke 200 mg jedenkrát denne v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Zurampic ako doplnok k alopurinolu u pacientov s nedostatočnou odpoveďou

Do štúdií CLEAR1 a CLEAR2 boli zaradení pacienti s dnou, ktorí boli na stabilnej dávke alopurinolu aspoň 300 mg (alebo 200 mg pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek), mali hladiny kyseliny močovej v sére vyššie ako 6,5 mg/dl a hlásili aspoň 2 dnové záchvaty v predchádzajúcich 12 mesiacoch. V rámci oboch štúdií malo 61 % pacientov východiskovú miernu alebo stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek a 19 % malo východiskové tofy. Pacienti pokračovali vo svojej dávke alopurinolu a boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na užívanie 200 mg Zurampicu, 400 mg Zurampicu alebo placebo jedenkrát denne.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách CLEAR1 a CLEAR2 bol podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére menej ako 6 mg/dl do 6. mesiaca. V oboch štúdiách dosiahol významne väčší počet pacientov liečených 200 mg Zurampicu v kombinácii s alopurinolom cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére menej ako 6 mg/dl do 6. a do 12. mesiaca v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo v kombinácii s alopurinolom (pozri tabuľku 2).

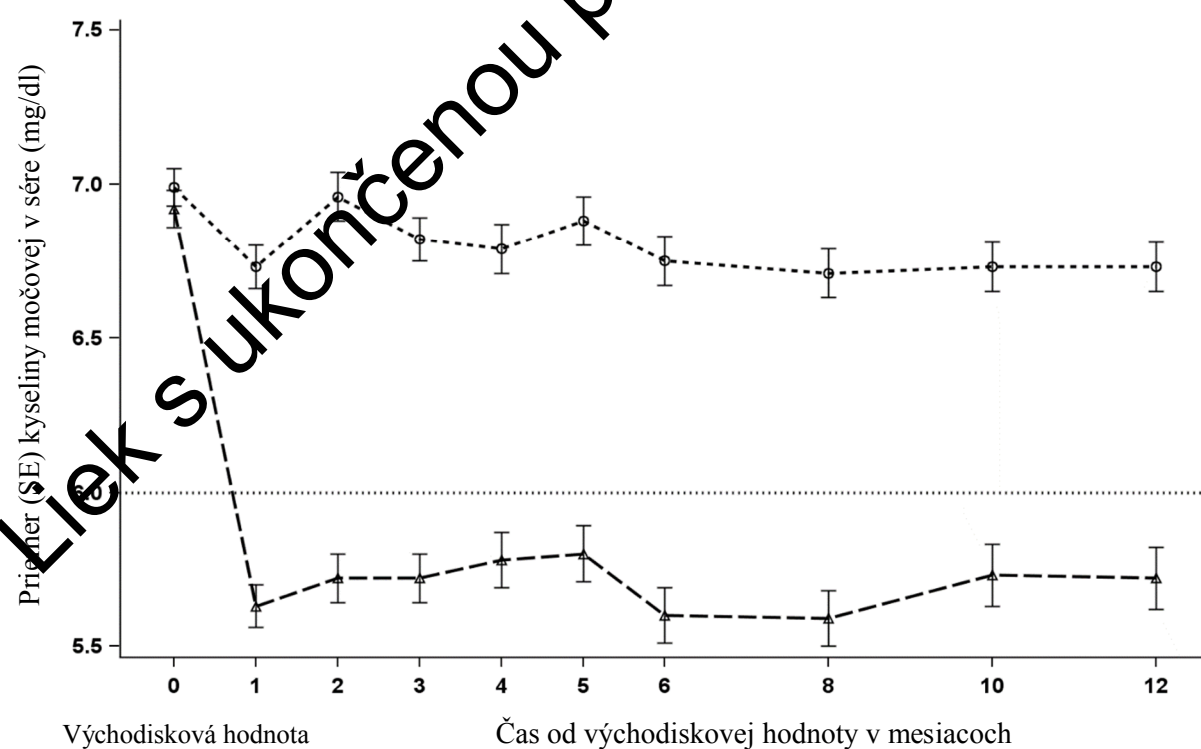
Stabilita trvalej odpovede sa preukázala u väčšieho podielu pacientov liečených 200 mg Zurampicu v kombinácii s alopurinolom, ktorí dosiahli cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére pri každej vizite počas 3 po sebe nasledujúcich mesiacov (4., 5. a 6. mesiac) v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo v kombinácii s alopurinolom (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hladiny kyseliny močovej v sére (< 6 mg/dl) počas liečby Zurampicom v kombinácii s alopurinolom – Združené údaje zo štúdií CLEAR1 a CLEAR2

Časový bod	Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére (< 6,0 mg/dl) N (%)		Rozdiel v podiele (95% IS)
	placebo + alopurinol N=407	Zurampic 200 mg + alopurinol N=405	Zurampic 200 mg oproti placebo
4., 5., 6. mesiac	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,17; 0,32)
6. mesiac	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
12. mesiac	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

Zurampic pridaný k alopurinolu viedol v porovnaní s placebom k okamžitému zníženiu priemerných hladín kyseliny močovej v sére, ktoré dlhodobo pretrvávalo u tých pacientov, ktorí pokračovali v liečbe (pozri obrázok 1).

Obrázok 1 Priemerné hladiny kyseliny močovej v sére v združených klinických štúdiách lieku Zurampic v kombinácii s alopurinolom u pacientov s nedostatočnou odpoveďou (kyselina močová v sére ≥ 6 mg/dl) na samotný alopurinol



Liečebná skupina: --o-- placebo + alopurinol,

—△— Zurampic 200 mg + alopurinol

V každej zo štúdií dosiahol väčší podiel pacientov liečených 200 mg Zurampicu v kombinácii s alopurinolom do 6. mesiaca hladinu kyseliny močovej v sére menej ako 5 mg/dl v porovnaní s placebom v kombinácii s alopurinolom (CLEAR1: 29 % oproti 10 %; CLEAR2: 35 % oproti 5 %).

Zurampic v kombinácii s febuxostátom pri tofovej dne

Do štúdie CRYSTAL boli zaradení pacienti s dnou s merateľnými tofmi. Pacienti užívali 80 mg febuxostátu jedenkrát denne počas 3 týždňov a následne boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na užívanie 200 mg Zurampicu, 400 mg Zurampicu alebo placebo jedenkrát denne v kombinácii s febuxostátom. 66 % pacientov malo miernu alebo stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek. Päťdesiat percent pacientov malo východiskovú hodnotu kyseliny močovej v sére $\geq 5,0$ mg/dl, ktorá bola po 3 týždňoch liečby samotným febuxostátom.

Zurampic pridaný k febuxostátu viedol v porovnaní s placebom k okamžitému zníženiu priemerných hladín kyseliny močovej v sére, ktoré dlhodobo pretrvávalo u tých pacientov, ktorí pokračovali v liečbe.

V podskupine pacientov s východiskovou hodnotou kyseliny močovej v sére $\geq 5,0$ mg/dl po 3 týždňoch liečby febuxostátom sa významný rozdiel dosiahol pri všetkých vizitách štúdie pre 200 mg Zurampicu v kombinácii s febuxostátom v porovnaní s placebom v kombinácii s febuxostátom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 Podiel pacientov s východiskovou hodnotou kyseliny močovej v sére $\geq 5,0$ mg/dl, ktorí dosiahli cieľové hladiny kyseliny močovej v sére (< 5 mg/dl) počas liečby Zurampicom v kombinácii s febuxostátom

	Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére ($< 5,0$ mg/dl) N (%)		Rozdiel v podiele (95% IS)
Časový bod	placebo + febuxostát 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostát 80 mg N=59	Zurampic 200 mg oproti placebu
4., 5., 6. mesiac	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12; 0,42)
6. mesiac	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,03; 0,38)
12. mesiac	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,05; 0,39)

Primárny ukazovateľ u pacientov s poruchou funkcie obličiek

V súlade s celkovou populáciou bol podiel pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eCrCl 30 – 89 ml/min), ktorí dosiahli cieľové hladiny kyseliny močovej v sére v 6. mesiaci, 56 % pre 200 mg Zurampicu oproti 29 % pre placebo po pridaní k alopurinolu, a 40 % pre 200 mg Zurampicu oproti 26 % pre placebo po pridaní k febuxostátu u pacientov s východiskovou hodnotou kyseliny močovej v sére $\geq 5,0$ mg/dl.

Klinické výsledky – dnavé záchvaty vyžadujúce liečbu

V posledných 6 mesiacoch randomizovaných skúšaní (po ukončení profylaxie dnavých záchvatov) boli miery dnavých záchvatov vyžadujúcich liečbu nízke a porovnateľné s placebom s mediánom skóre nula. V dlhodobých, nekontrolovaných predĺženiach štúdií miery dnavých záchvatov vyžadujúcich liečbu naďalej klesali u 60 % osôb zaradených do predĺžení štúdií, ktoré pokračovali v liečbe 200 mg Zurampicu v kombinácii s alopurinolom alebo febuxostátom počas ďalšieho roku liečby.

Klinické výsledky – vymiznutie a zmenšenie tofov

V štúdií CRYSTAL bol podiel osôb, u ktorých došlo k úplnému vymiznutiu (definované ako 100% vymiznutie aspoň jedného cieľového tofu a žiadne náznaky progresie ani jedného z tofov) ≥ 1 cieľového tofu väčší v skupine liečenej 200 mg Zurampicu v kombinácii s febuxostátom v porovnaní s placebom v kombinácii s febuxostátom, aj keď rozdiel nebol štatisticky rozdielny (26 % v porovnaní s 21 %). Pri nepretržitej liečbe 200 mg Zurampicu v kombinácii s febuxostátom až do 24 mesiacov sa podiel osôb, ktoré dosiahli úplné vymiznutie aspoň jedného cieľového tofu, zvýšil na 53 % osôb.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zurampicom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe a prevencii hyperurikémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť lesinuradu je približne 100 %. Po perorálnom podaní sa lesinurad rýchlo absorbuje. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky lesinuradu, buď po jedle alebo nalačno, sa maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahli v priebehu 1 až 4 hodín. C_{max} a AUC expozície lesinuradu sa zvyšovali úmerne jednorazovým dávkam lesinuradu od 5 do 1 200 mg. Po jedle, po jednorazovej dávke 200 mg lesinuradu boli geometrické priemery C_{max} a AUC lesinuradu 6 $\mu\text{g/ml}$ a 29 $\mu\text{g}/\text{hod}/\text{ml}$, v uvedenom poradí. Nepozoroval sa žiadny zrejmy vplyv obsahu tuku v potrave na farmakokinetiku lesinuradu. V klinických skúšaniach sa Zurampic podával s jedlom, pretože znižovanie kyseliny močovej v sére sa počas jedla zlepšilo.

Zurampic sa podáva ako zmes atropoizomérov lesinuradu v pomere 50:50. Pomer atropoizoméru 1 k atropoizoméru 2 AUC(0-24) bol 44:56, pretože atropoizomér 1 podlieha extenzívnejšiemu metabolizmu ako atropoizomér 2, čo spôsobuje, že atropoizomér 1 má nižšiu plazmatickú koncentráciu ako atropoizomér 2.

Distribúcia

Lesinurad sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (viac ako 98 %), najmä na albumín. Väzba na plazmatické proteíny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení. Priemerný distribučný objem lesinuradu v rovnovážnom stave bol po intravenóznom podaní približne 20 l. Priemerné pomery AUC a C_{max} lesinuradu v plazme a krvi boli približne 1,8, čo naznačuje, že rádioizotopom značená dávka bola z veľkej časti zastúpená v plazme a v značnej miere neprenikala ani sa nerozdeľovala do červených krviniek.

Biotransformácia

Lesinurad podlieha oxidatívnejmu metabolizmu najmä prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP)2C9 na prechodný metabolit M3c (nedetegovateľný *in vivo*) a je následne metabolizovaný prostredníctvom mEH na metabolit M4; podiel CYP1A1, CYP2C19, a CYP3A na metabolizme lesinuradu je minimálny. Atropoizomér 1 je extenzívne metabolizovaný CYP2C9, zatiaľ čo atropoizomér 2 je minimálne metabolizovaný CYP2C9 a CYP3A4. Nie je známe, či sú plazmatické expozície metabolitu minimálne. Nie je známe, že by metabolity prispievali k účinkom lesinuradu znižujúcim kyselinu močovú.

Eliminácia

Renálny klírens je 25,6 ml/min (CV=56 %). Lesinurad sa vysokej miere viaže na proteíny a renálny klírens je vysoký (v porovnaní s bežnou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie u ľudí), čo naznačuje, že aktívna sekrécia hrá dôležitú úlohu v renálnej exkrécii lesinuradu. V priebehu 7 dní po jednorazovom podaní rádioaktívne značeného lesinuradu sa 63 % podanej rádioizotopom značenej dávky vylúčilo močom a 32 % stolicou. K vylúčeniu väčšiny rádioizotopom značenej dávky močom (> 60 % dávky) došlo počas prvých 24 hodín. Nezmenený lesinurad v moči predstavoval približne 30 % dávky. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) lesinuradu bol po jednorazovej dávke približne 5 hodín. Po viacnásobných dávkach nedochádza k akumulácii lesinuradu.

Linearita/nelinearita

Po viacerých podaniach Zurampicu raz denne sa nepozorovali žiadne časovo závislé zmeny vo farmakokinetických vlastnostiach a proporcionálna dávka ostala zachovaná.

Hodnotenie interakcií *in vitro*

Lesinurad je metabolizovaný hlavne CYP2C9 a mEH a v menšej miere CYP1A1, CYP2C19 a CYP3A. *In vitro* je lesinurad inhibítorom CYP2C8, ale nie CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 a mEH. Okrem toho je lesinurad *in vitro* induktorom CYP2B6 a CYP3A prostredníctvom CAR/PXR. Lesinurad *in vivo* nie je inhibítorom ani induktorom CYP2C9 a 2C8, ale je miernym až stredne silným induktorom CYP3A. CYP2B6 sa *in vivo* neskúmal.

Lesinurad je substrátom OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1. *In vitro* je lesinurad pri klinicky významných koncentráciách inhibítorom OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 a OCT1. *In vivo* inhibítor OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1 však lesinurad neovplyvnil. Lesinurad *in vitro* nie je inhibítorom P-glykoproteínu, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetická analýza klinických údajov populácie pacientov s dnou liečených po dobu až 12 mesiacov odhadla zvýšenia expozície lesinuradu o približne 12 %, 31 % a 65 % u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Po podaní jednorazovej dávky lesinuradu jednotlivcom s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s jednotlivcami s normálnou funkciou obličiek boli C_{max} a AUC lesinuradu o 36 % a 30 % vyššie (200 mg) u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eCrCl 60 až 89 ml/min), o 20 % a 73 % vyššie (200 mg) a o 3 % a 50 % vyššie (400 mg) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eCrCl 30 až 59 ml/min) a o 13 % vyššie a o 113 % vyššie (400 mg) u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eCrCl < 30 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej dávky 400 mg lesinuradu pacientom s miernou (Childovo-Pughovo skóre A) alebo stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) poruchou funkcie pečene bola C_{max} lesinuradu porovnateľná a AUC lesinuradu bola o 7 % a 33 % vyššia, v uvedenom poradí, v porovnaní s jednotlivcami s normálnou funkciou pečene. K dispozícii nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene.

Pomalí metabolizéri CYP2C9

Približne polovica perorálnej dávky lesinuradu je odbúraná metabolizmom sprostredkovaným CYP2C9. Účinek genotypu CYP2C9 na farmakokinetiku lesinuradu sa skúmal u 8 zdravých osôb a u 59 pacientov s dnou po dennom podávaní dávky lesinuradu v rozsahu od 200 mg do 600 mg s alebo bez inhibítora xantínoxidázy. Pri dávke 400 mg, pri porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), sa zvýšená expozícia lesinuradu spojená s vyššou renálnou exkréciou lesinuradu pozorovala u stredných metabolizérov CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N=4], približne 22% zvýšenie AUC) a u pomalých metabolizérov CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], približne 111% zvýšenie AUC). Individuálne hodnoty však boli v rámci rozsahu pozorovanom u extenzívnych metabolizérov.

Pacienti, o ktorých je známe, alebo u ktorých je podozrenie, že sú pomalými metabolizérmi CYP2C9 na základe anamnézy alebo skúsenosti s inými substrátmi CYP2C9, majú užívať Zurampic s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Iné osobitné skupiny pacientov

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie nemá vek, pohlavie, rasa a etnická príslušnosť klinicky významný vplyv na farmakokinetiku lesinuradu. Na základe simulácií farmakokinetických

modelov sa u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a zníženou aktivitou CYP2C9 (súbežné podávanie inhibítora CYP2C9 alebo pomalí metabolizéri CYP2C9) predpokladá zvýšenie AUC o približne 200 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek a neporušenou aktivitou CYP2C9.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
krospovidón typ A
magnéziumstearát

Obal tablety

hypromelóza
oxid titaničitý
triacetín
indigokarmín
brilantná modrá FCF

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Príehľadný (PVC/PVDC/hliník) kalendárový blister obsahujúci 10 alebo 14 tabliet.

Veľkosti balenia po 10, 28, 30, 98 tabliet v blistroch bez perforácie.

Veľkosť balenia po 100 x 1 filmom obalená tableta v blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivcej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1080/001 10 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1080/002 28 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1080/003 30 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1080/004 98 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1080/005 100x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. február 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

DD/MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A UCINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervennčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom vyšetriť kardiovaskulárne riziko v súvislosti s expozíciou lesinuradu, hlavne u pacientov s anamnézou výskytu kardiovaskulárnych ochorení, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky pozorovaní prospektívnej štúdie podľa dohodnutého protokolu.	2 Q 2019

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Zurampic 200 mg filmom obalené tablety
lesinurad

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lesinuradu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1080/001 10 filmom obalených tablet
EU/1/15/1080/002 28 filmom obalených tablet
EU/1/15/1080/003 30 filmom obalených tablet
EU/1/15/1080/004 98 filmom obalených tablet
EU/1/15/1080/005 100 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

zurampic 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE BEZ PERFORÁCIE (10 TABLIET)

BLISTRE S PERFORÁCIOU UMOŽŇUJÚCOU ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY

KALENDÁROVÝ BLISTER (14 TABLIET)

1. NÁZOV LIEKU

Zurampic 200 mg tablety
lesinurad

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pon. Ut. Str. Štv. Pia. So. Ne.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zurampic 200 mg filmom obalené tablety lesinurad

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zurampic a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zurampic
3. Ako užívať Zurampic
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zurampic
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zurampic a na čo sa používa

Zurampic obsahuje liečivo lesinurad a používa sa na liečbu dny u dospelých pacientov znižovaním hladín kyseliny močovej v krvi. Zurampic sa musí užívať spolu s alopurinolom alebo febuxostátom, čo sú liečivá nazývané „inhibítory xantín oxidázy“ a tiež sa používajú na liečbu dny znižovaním množstva kyseliny močovej vo vašej krvi.

Váš lekár vám predpíše Zurampic ak s vašim súčasným liekom nie je možné dosiahnuť kontrolu vašej dny. Zurampic musíte užívať spolu s alopurinolom alebo febuxostátom.

Ako Zurampic účinkuje

Dna je druh artritídy spôsobený nahromadením kryštálov kyseliny močovej okolo kĺbov. Zurampic zastaví toto hromadenie znížením hladiny kyseliny močovej v krvi a môže zabrániť ďalšiemu poškodeniu kĺbov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zurampic

Nechádzajte Zurampic:

- ak ste alergický na lesinurad alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte „syndróm z rozpadu nádoru“ - rýchly rozpad rakovinových buniek, ktorý môže zapríčiniť vysoké hladiny kyseliny močovej.
- ak máte „Leschov-Nyhanov syndróm“ – zriedkavé dedičné ochorenie, ktoré sa začína v detstve a je spojené s veľkým množstvom kyseliny močovej v krvi.
- ak je činnosť vašich obličiek veľmi oslabená, alebo ak máte „konečné štádium ochorenia obličiek“.
- ak ste dostali transplantovanú obličku.
- ak podstupujete dialýzu.

Neužívajte Zurampic, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istí, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete Zurampic.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zurampic, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Venujte pozornosť vedľajším účinkom

Zurampic môže spôsobiť závažné problémy s obličkami (pozri časť 4), ktoré sa vyskytujú častejšie, ak sa Zurampic užíva samotný (pozri časť 3). Váš lekár vás môže požiadať, aby ste podstúpili vyšetrenie na kontrolu činnosti vašich obličiek.

Predtým, ako začnete užívať Zurampic, povedzte svojmu lekárovi ak máte, alebo ste niekedy mali zlyhávanie srdca alebo iné problémy so srdcom.

Ak sa vaša dna zhorší

Niektorí ľudia môžu mať viac záchvatov dny (dnavých záchvatov), keď začínajú užívať Zurampic a počas prvých týždňov alebo mesiacov liečby. Ak sa to stane, pokračujte v užívaní Zurampicu a povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Liek stále znižuje hladinu kyseliny močovej. Ak budete užívať Zurampic tak, ako vám odporučil váš lekár, časom budú vaše záchvaty dny zriedkavejšie.

Váš lekár vám môže dať ďalšie lieky ako sú „kolchicín“ a nesteroidové protizápalové lieky (NSAID). Tieto pomôžu zabrániť alebo liečiť príznaky záchvatov dny (náhla alebo silná bolesť a opuchnutie kĺbu). Váš lekár vám povie ako dlho máte užívať tieto ďalšie lieky.

Vyšetrenia a kontroly

Váš lekár skontroluje ako pracujú vaše obličky pred začatím a počas liečby Zurampicom. Môže zvážiť ukončenie liečby Zurampicom, ak vyšetrenia krvi naznačujú zmeny vo funkcii vašich obličiek (zvýšenie hladín kreatinínu v krvi), alebo ak spozorujete príznaky problémov s obličkami. Ak sa funkcia vašich obličiek zlepší, váš lekár vám môže povedať, aby ste opätovne začali užívať Zurampic.

Deti a dospievajúci

Zurampic sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Zurampic

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Zurampic môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Zurampic.

Konkrétne, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, keďže sa môžu so Zurampicom navzájom ovplyvňovať a váš lekár to potrebuje vedieť:

- kyselina acetylsalicylová - na zmiernenie horúčky a bolesti - v dávke viac ako 325 mg denne,
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, napr. amlodipín,
- lieky na liečbu vysokých hladín cholesterolu, napr. simvastatín,
- flukonazol – na liečbu hubových infekcií,
- amiodarón – na liečbu problémov so srdcovým rytmom,
- kyselina valproová, valpromid alebo karbamazepín – na liečbu kŕčov (záchvatov), poruchy nálady a na prevenciu migrén,
- sildenafil – na liečbu erektilnej dysfunkcie,
- antikoncepcie – používané na zabránenie otehotnenia – vrátane perorálnej antikoncepcie (ako je „tabletká“), injekcií, náplastí a implantátov,
- rifampicín – na liečbu tuberkulózy
- warfarín – na prevenciu a liečbu krvných zrazenín v nohách, pľúca, mozgu a srdca.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istí), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete Zurampic.

Tehotenstvo a dojčenie

Vyhňte sa užívaniu Zurampicu počas tehotenstva alebo ak dojčíte.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Zurampic ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo používať akékoľvek nástroje alebo obsluhovať stroje.

Zurampic obsahuje laktózu

Tablety Zurampic obsahujú laktózu (druh cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Zurampic

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zurampic sa musí užiť vždy spolu s vašou rannou dávkou alopurinolu alebo febuxostátu.

Nedodržanie týchto pokynov môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov na obličky (pozri časť 4).

Koľko lieku užiť

Odporúčaná dávka je jedna 200 mg tableta jedenkrát denne ráno. Neužívajte viac ako jednu (1) tabletu Zurampicu denne.

Užívanie tohto lieku

- užite ráno s jedlom a vodou,
- Zurampic užite v rovnakom čase ako vašu rannú dávku „inhibítora xantínoxidázy“ – alopurinolu alebo febuxostátu. Ak užijete Zurampic samotný, je väčšia pravdepodobnosť, že budete mať problémy s obličkami.
- počas dňa pite veľa vody. Dva litre sú dostatočným množstvom.

Ak prestanete užívať váš liek „inhibítora xantínoxidázy“, musíte tiež prestať užívať Zurampic.

Zurampic sa nesmie nikdy užívať bez „inhibítora xantínoxidázy“. Nedodržanie týchto pokynov môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov na obličky.

Ak užijete viac Zurampicu, ako máte

Ak užijete viac tohto lieku ako máte, povedzte to lekárovi alebo choďte do najbližšej nemocnice.

Ak zabudnete užiť Zurampic

Ak vynecháte dávku Zurampicu, neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku Zurampicu s vašou nasledujúcou rannou dávkou alopurinolu alebo febuxostátu. Ak si nie ste istí ako užiť nasledujúcu dávku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Zurampic

Neprestaňte užívať Zurampic bez odporúčania vášho lekára, aj keď sa cítite lepšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky – Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať Zurampic a ihneď navštívte svojho lekára, pretože to môžu byť prejavy problému s obličkami – môžete potrebovať naliehavú zdravotnú starostlivosť:

- bolesť v boku (pod rebrami a nad bedrovou kosťou),
- pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie,
- zmeny pri močení alebo ťažkosti s močením,
- pocit únavy alebo choroby alebo strata chuti do jedla.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- chrípka,
- bolesť hlavy,
- zvýšenie množstva kreatinínu v krvi – zistené vo vyšetreniach,
- pálenie záhy (reflux kyseliny).

Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- obličkové kamene,
- dehydratácia (strata nadmerného množstva tekutín z vášho tela).

Zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- kožné reakcie vrátane sčervenania, svrbenia kože, hĺbkovitej vyrážky (žihľavka) a kožnej vyrážky pri vystavení sa slnečnému žiareniu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zurampic

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zurampic obsahuje

- Liečivo je lesinurad.
Každá filmom obalená tableta (tableta) Zurampic 200 mg obsahuje 200 mg lesinuradu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2), krospovidón, magnéziumstearát.
Obal tablety: hypromelóza, oxid titaničitý, triacetín, indigokarmín, brilantná modrá FCF.

Ako vyzerá Zurampic a obsah balenia

Zurampic 200 mg: oválne modré filmom obalené tablety s rozmermi 5,7 x 12,9 mm s „LES200“ vyrytým na jednej strane.

Tablety Zurampic 200 mg sú dostupné v priehľadných blistroch vo veľkostiach balenia po 10, 28, 30 alebo 98 tabliet v blistroch bez perforácie a 100 x 1 filmom obalená tableta v blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

Grünenthal Denmark ApS
Arne Jacobsens Allé 7
2300 København S
Tlf: +45 38883200

Deutschland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Grünenthal GmbH

Τηλ: + 49 241 569-0

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

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto významná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Dalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.