

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zurampic 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lesinurada.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 52,92 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

modre tablete ovalne oblike, velikosti 5,7 x 12,9 mm

Tablete imajo na eni strani vtisnjeno oznako "LES200".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zurampic je v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidade indicirano pri odraslih za dodatno zdravljenje hiperurikemije pri tistih bolnikih s protinom (s tofi ali brez njih), ki z ustreznim odmerkom zaviralca ksantin-oksidade samega ne dosežejo ciljne koncentracije sečne kisline v serumu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila Zurampic je 200 mg enkrat na dan zjutraj. To je tudi največji odmerek (glejte poglavje 4.4).

Tablete zdravila Zurampic je treba vzeti hkrati z jutranjim odmerkom zaviralca ksantin-oksidade, tj. alopurinola ali feboksostata. Priporočen minimalni odmerek alopurinola je 300 mg oz. 200 mg pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min). V primeru prekinitve zdravljenja z zaviralcem ksantin-oksidade je treba prekiniti tudi jemanje zdravila Zurampic.

Bolnike je treba opozoriti, da lahko neupoštevanje teh navodil poveča tveganje za ledvične dogodke (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom je treba naročiti, naj poskrbijo za dobro hidracijo (npr. 2 litra tekočine na dan).

Ciljna koncentracija sečne kisline v serumu je manj kot 6 mg/dl (360 µmol/l). Pri bolnikih s tofi ali perzistentnimi simptomi je ciljna koncentracija manj kot 5 mg/dl (300 µmol/l). Preiskavo glede

doseganja ciljne koncentracije sečne kisline v serumu je mogoče opraviti že 4 tedne po uvedbi zdravila Zurampic.

Na začetku zdravljenja je vsaj 5 mesecev priporočljiva profilaksa napadov protina s kolhicinom ali nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID – *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Odmerka ni treba prilagoditi glede na starost (glejte poglavje 5.2), vendar pa je pri starejših bolnikih verjetnejše zmanjšano delovanje ledvic (glejte priporočila za odmerjanje pri okvari ledvic). Izkušnje z zelo starimi osebami (≥ 75 let) je malo (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Zdravila Zurampic se ne sme uvesti bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min), končno odpovedjo ledvic in bolnikom na dializi (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zaradi mehanizma delovanja lesinurada je možno, da pri teh bolnikih ne bo učinkovit (glejte poglavje 5.1). Zdravila Zurampic se ne sme uvesti bolnikom s presajeno ledvico.

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 89 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 do manj kot 45 ml/min je treba zdravilo Zurampic uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razred A in B) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo Zurampic ni bilo raziskano, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zurampic nista bili ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 18 let. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Zurampic je treba vzeti zjutraj s hrano in vodo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s sindromom lize tumorja ali Lesch-Nyhanovim sindromom.

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min), končna odpoved ledvic, prejemniki presajene ledvice in bolniki na dializi (glejte poglavje 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvični dogodki

Zdravljenje z lesinuradom 200 mg v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidadze je spremljala večja incidenca zvišanj kreatinina v serumu; ta so povezana z večjim izločanjem sečne kisline v ledvicah. Po uvedbi zdravila Zurampic se lahko pojavijo neželeni učinki na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8). Med uporabo zdravila Zurampic 400 mg samega ali v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidadze so opazali večjo incidenco porasta kreatinina v serumu in neželenih učinkov na ledvicah (vključno z resnimi neželenimi učinki); incidenca je bila največja, če je bilo zdravilo Zurampic uporabljeno samostojno (v monoterapiji). Zdravila Zurampic se ne sme uporabljati za samostojno zdravljenje ali v odmerkih, večjih od priporočenih.

Izkušenj z zdravilom Zurampic pri bolnikih z ocenjenim očistkom kreatinina manj kot 45 ml/min je malo, zato je treba zdravilo Zurampic pri bolnikih z očistkom kreatinina, med 30 ml/min in manj kot 45 ml/min uporabljati previdno.

Delovanje ledvic je treba oceniti pred uvedbo zdravila Zurampic in ga kontrolirati redno med zdravljenjem, npr. 4-krat na leto glede na klinične okoliščine, npr. izhodiščno delovanje ledvic, hipovolemijo, sočasne bolezni ali sočasna zdravila. Bolnike z zvišanjem kreatinina v serumu na več kot 1,5-krat tolikšno vrednost, kot je bila pred zdravljenjem, je treba skrbno nadzorovati. Uporabo zdravila Zurampic je treba prekiniti, če se kreatinin v serumu zviša na več kot 2-krat tolikšno vrednost, kot je bila pred zdravljenjem, prav tako tudi v primeru absolutne vrednosti kreatinina v serumu nad 4,0 mg/dl. Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih s simptomi, ki lahko kažejo na akutno urično nefropatijo: npr. z bolečinami v ledvenem predelu, navzeo ali bruhanjem; v tem primeru takoj izmerite kreatinin v serumu. Zdravljenja z zdravilom Zurampic se ne sme znova uvesti, če ni kakšne druge razlage za ugotovljene nenormalne vrednosti kreatinina v serumu.

Že obstoječa srčno-žilna bolezen

Zdravilo Zurampic zaradi nezadostnih podatkov ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki so imeli v zadnjih 12 mesecih nestabilno angino pectoris, srčno popuščanje v razredu III ali IV po Newyorškem združenju za srce (NYHA - *New York Heart Association*), neurejeno hipertenzijo ali nedaven miokardni infarkt, možgansko kap ali globoko vensko trombozo. Pri srčno-žilnih bolnikih v stabilnem stanju je treba za vsakega bolnika posamezno sproti ocenjevati ravnovesje koristi in tveganj ter pri tem upoštevati koristi znižanja koncentracije urata v primerjavi z možnim povečanjem tveganja za srčne bolezni (glejte poglavje 4.8).

Akutni napadi protina

Po uvedbi zdravila Zurampic se lahko pojavijo napadi protina. Pojavijo se, ker znižanje koncentracije sečne kisline v serumu povzroči mobilizacijo urata iz zalog v tkivih. Priporočljivo je, da bolnik vsaj 5 mesecev po uvedbi zdravila Zurampic prejema kolhicin ali NSAID za profilakso napadov protina (glejte poglavje 4.2).

Zaradi napada protina zdravilo Zurampic ni treba prenehati uporabljati. Napad protina je treba obvladati sočasno, kot je primerno za vsakega posameznega bolnika. Trajno zdravljenje z zdravilom Zurampic zmanjša pogostnost napadov protina.

Vpliv genotipa CYP2C9

Bolnike, ki so slabi metabolizatorji s CYP2C9, je treba zdraviti previdno, ker imajo lahko večje tveganje za neželene učinke na ledvicah (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Klinično pomembna medsebojna delovanja z drugimi zdravili

Substrati CYP3A

Lesinurad je blag do zmeren induktor CYP3A (glejte poglavje 4.5). Indukcijski učinek lesinurada je treba pričakovati po 2 do 3 tednih nepretrgane sočasne uporabe zdravila Zurampic. Prejemnikom hipolipemikov (npr. lovastatina ali simvastatina) ali antihipertenzivov (npr. amlodipina, felodipina ali

nisoldipina), ki so občutljivi substrati CYP3A, je priporočljivo dodatno kontrolirati lipide oz. krvni tlak, ker se njihova učinkovitost lahko zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Hormonski kontraceptivi

Hormonski kontraceptivi, vključno s tabletami, injekcijami, transdermalnimi oblikami in vsadki, so med sočasno uporabo z zdravilom Zurampic lahko nezanesljivi. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati dodatne načine kontracepcije in se med jemanjem zdravila Zurampic ne smejo zanašati le na hormonsko kontracepcijo (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Zelo stari bolniki (≥ 75 let)

Terapevtskih izkušenj pri bolnikih, starih 75 let ali več, je malo. Pri teh bolnikih je treba zdravilo Zurampic uporabljati previdno.

Sekundarna hiperurikemija

Študij pri bolnikih s sekundarno hiperurikemijo (vključno s prejemniki presajenih organov) niso izvedli.

Intoleranca za laktozo

Zdravilo Zurampic vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko pomanjkanja laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Salicilati

Salicilati lahko v odmerkih nad 325 mg oslabijo vpliv lesinurada na znižanje sečne kisline v serumu in se jih ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Zurampic. V kliničnih študijah kombinacije z alopurinolom ali febuksostatom, kontroliranih s placebom, so opazili dosledno znižanje sečne kisline pri bolnikih, ki so jemali nizke odmerke acetilsalicilne kisline. Za uporabo salicilatov v odmerkih 325 mg ali manj na dan (tj. za srčno-žilno zaščito) ni omejitev.

Tiazidni diuretiki

V kliničnih študijah kombinacije z alopurinolom ali febuksostatom, kontroliranih s placebom, so opazili dosledno znižanje sečne kisline pri bolnikih, ki so jemali tiazidne diuretike.

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Vpliv lesinurada na druga zdravila:

Substrati CYP3A

Blaga do zmerna indukcija CYP3A, ki jo povzroči lesinurad, lahko zmanjša plazemsko izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom, ki so občutljivi substrati CYP3A. V študijah medsebojnih delovanj zdravila Zurampic in substratov CYP3A pri zdravih osebah je lesinurad zmanjšal koncentracijo simvastatina in amlodipina v plazmi. Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki so občutljivi substrati CYP3A lahko medsebojno delujejo z lesinuradom. V ključnih kliničnih preskušanjih so ocenili tudi bolnike, zdravljeni s hipolipemiki ali antihipertenzivi, ki so substrati CYP3A. Zamenjavo sočasnih zdravil je potreboval večji delež bolnikov, ki so obenem jemali kombinacijo 200 mg zdravila Zurampic in zaviralca ksantin-oksidade, kot tistih, ki so jemali kombinacijo placeba in zaviralca ksantin-oksidade (35 % prvih in 28 % drugih). Upoštevati je treba možnost manjše učinkovitosti sočasnih zdravil, ki so substrati CYP3A, in treba je nadzirati njihovo učinkovitost (npr. krvni tlak in koncentracijo holesterola) (glejte poglavje 4.4).

Varfarin

V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, ki so dobile več odmerkov zdravila Zurampic 400 mg in en odmerek varfarina (25 mg), je lesinurad zmanjšal izpostavljenost R-varfarinu (manj aktivnemu enantiomeru) in ni vplival na izpostavljenost S-varfarinu (bolj aktivnemu enantiomeru).

Poleg tega je lesinurad povzročil od 6- do 8-odstotno znižanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in protrombinskega časa (PČ). Izvajati je treba kontrole INR po običajnem razporedu in dodatni ukrepi niso potrebni.

Hormonski kontraceptivi

Lesinurad blago do zmerno inducira CYP3A in zato lahko zniža plazemsko koncentracijo nekaterih hormonskih kontraceptivov ter tako zmanjša njihovo kontracepcijsko učinkovitost (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Substrati CYP2B6

Glede na podatke *in vitro* lesinurad morda blago inducira CYP2B6, vendar to medsebojno delovanje ni klinično raziskano. Zato je bolnike priporočljivo nadzirati glede zmanjšane učinkovitosti substratov CYP2B6 (npr. bupropiona, efavirenza), uporabljenih sočasno z zdravilom Zurampic.

Na podlagi študij medsebojnega delovanja pri zdravih osebah in bolnikih s protinom zdravilo Zurampic nima klinično pomembnih medsebojnih delovanj z NSAID (naproksen in indometacin), kolhicinom, repaglinidom, tolbutamidom, feboksostatom in alopurinolom. Zdravilo Zurampic je rahlo zmanjšalo izpostavljenost glavnemu presnovku alopurinola oksipurinolu (substrat UPT1), toda učinek na znižanje sečne kisline je bil v kombinaciji z alopurinolom bistveno večji kot z vsako posamezno zdravilno učinkovino.

Vpliv drugih zdravil na lesinurad:

Zaviralci in induktorji CYP2C9

Med sočasno uporabo z zaviralci CYP2C9 se izpostavljenost lesinuradu poveča. Flukonazol, zmeren zaviralec CYP2C9, je povečal AUC lesinurada (56 %) in njegov C_{max} (38 %), pa tudi količino lesinurada, ki se je nespremenjen izločil v urin. Pričakovati je mogoče, da v podobni meri vplivajo na farmakokinetiko lesinurada tudi drugi zmerni zaviralci CYP2C9, npr. amiodaron. Zato je priporočljivo zdravilo Zurampic previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP2C9. Pričakovati je, da se izpostavljenost lesinuradu zmanjša, če je uporabljen sočasno z induktorji CYP2C9 (npr. s karbamazepinom, ki je zmerni induktor CYP2C9). Če je zdravilo Zurampic uporabljeno sočasno s kakšnim induktorjem CYP2C9, bolnika kontrolirajte glede zmanjšane učinkovitosti.

Rifampicin

Rifampicin, ki je zaviralec proteinskega prenašalca organskih anionov (OATP – *organic anion transporting protein*) in induktor CYP2C9, je zmanjšal izpostavljenost lesinuradu in rahlo zmanjšal količino lesinurada, ki se je nespremenjen izločil v urin, brez klinično pomembnega učinka. Odsotnost opaženega medsebojnega delovanja je lahko posledica kombinacije indukcije CYP2C9 in zavrtja OATP1B1 in B3.

Zaviralci epoksid-hidrolaze

Zaviralci mikrosomalne epoksid-hidrolaze (mEH – *microsomal Epoxide Hydrolase*) (npr. valprojska kislina, valpromid) lahko ovirajo presnovo lesinurada. Zdravila Zurampic se ne sme uporabljati z zaviralci mEH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi lesinurada pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Zaradi previdnosti se je zdravilu Zurampic med nosečnostjo treba izogibati. Ženske v rodni dobi se med jemanjem zdravila Zurampic ne smejo zanašati le na hormonsko kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah so pokazali izločanje lesinurada v mleku. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zdravila Zurampic se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliv lesinurada na plodnost pri človeku ni raziskan. Pri podganah lesinurad ni vplival na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Lesinurad nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti:

Varnost 200 mg zdravila Zurampic so ocenili v kliničnih preskušanjih 3. faze s kombiniranim zdravljenjem (vključno s podaljšanimi študijami). Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki med zdravljenjem z 200 mg zdravila Zurampic so gripa, gastroezofagealna reflukсна bolezen, glavobol in zvišanje kreatinina v krvi. Resni neželeni učinki (odpoved ledvic, okvara ledvic in nefrolitiza) so se pojavljali občasno (manj kot 1 primer na 100 bolnikov) (glejte preglednico 1). V kliničnih preskušanjih je bila večina neželenih učinkov blagih ali zmernih in se je med nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Zurampic izginili. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje zdravljenja z zdravilom Zurampic, je bilo zvišanje kreatinina v krvi (0,8 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1 navaja neželene učinke v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg zdravila Zurampic 200 mg enkrat na dan v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidade alopurinolom ali feboksostatom.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	gripa		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			Preobčutljivost*
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		dehidracija	
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol		
<i>Bolezni prebavil</i>	gastroezofagealna refluksna bolezen		
<i>Bolezni sečil</i>		odpoved ledvic** okvara ledvic nefrolitiza	
<i>Preiskave</i>	zvišanje kreatinina v krvi		

*Fotodermatoza, fotosenzibilnostna reakcija, alergijski dermatitis, srbenje in urtikarija

**Vključuje prednostne izraze: odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic in akutna odpoved ledvic.

Opis izbranih neželenih učinkov

Ledvični dogodki

Zdravilo Zurampic poveča izločanje sečne kisline v ledvicah; to lahko povzroči prehodno zvišanje kreatinina v serumu, neželenih učinkov na ledvicah in ledvičnih kamnov. Raziskani so bili sicer tudi drugi odmerki zdravila Zurampic, a njegov priporočeni odmerek v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidadze je 200 mg enkrat na dan.

Izvedli so tri 12-mesečna, s placebom kontrolirana preskušanja zdravila Zurampic v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidadze v primerjavi z zaviralcem ksantin-oksidadze samim (placebo). V teh preskušanjih se je zvišanje kreatinina v serumu, ki je bilo od 1,5- do 2-kratnik izhodiščnega, pojavilo pri 3,9 % bolnikov, ki so prejeli 200 mg zdravila Zurampic, 10,0 % bolnikov, ki so prejeli 400 mg zdravila Zurampic in pri 2,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanje kreatinina v serumu, ki je bilo 2-kratnik izhodiščnega ali več, pojavilo pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli 200 mg zdravila Zurampic, 6, % bolnikov, ki so prejeli 400 mg zdravila Zurampic in pri 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Ta zvišanja kreatinina v serumu so na splošno izginila, večinoma brez prekinitve zdravljenja. O neželenih učinkih na ledvicah so poročali pri 5,7 % bolnikov, ki so prejeli 200 mg zdravila Zurampic in 11,8 % bolnikov, ki so prejeli 400 mg zdravila Zurampic v primerjavi s 4,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ti učinki so povzročili prenehanje zdravljenja pri 1,2 % prvih, 3,3 % drugih in 1 % tretjih (glejte poglavje 4.4). Najpogostejši z ledvicami povezani neželeni učinek je bilo zvišanje kreatinina v serumu (4,3 % z 200 mg zdravila Zurampic in 7,8 % s 400 mg zdravila Zurampic v primerjavi z 2,3 % s placebom). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je bila incidenca neželenih učinkov na ledvicah v vseh terapevtskih skupinah podobna: Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) in placebo (13,3 %). Resne neželene učinke na ledvicah, npr. akutno ledvično odpoved in okvaro ledvic so zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli 400 mg lesinurada (1 %) in placebo (0,4 %), ne pa pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg lesinurada. Upoštevanje dolgoročno podaljšanja študij kombiniranega zdravljenja je bila incidenca resnih neželenih učinkov na ledvicah (vključno z akutno odpovedjo ledvic) na 100 bolnik-let izpostavljenosti v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidadze z 200 mg zdravila Zurampic 0,4 in s 400 mg zdravila Zurampic 1,4 (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ledvične varnostne značilnosti na podlagi podatkov dolgoročnih podaljšanj študij do 24 mesecev se skladajo z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v študijah, kontroliranih s placebom.

V 6-mesečni dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji monoterapije z zdravilom Zurampic so se neželeni učinki na ledvicah pojavili pri 17,8 % in resni neželeni učinki (vključno z akutno ledvično odpovedjo) pri 4,7 % bolnikov, ki so prejeli 400 mg zdravila Zurampic, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Med resnimi neželenimi učinki na ledvicah so odpoved ledvic, akutno odpoved ledvic oziroma okvaro ledvic zabeležili pri 1,9 %, 1,9 % oziroma 0,9 % bolnikov, ki so prejeli monoterapijo z lesinuradom in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Incidenca hudih neželenih učinkov na ledvicah je bila med monoterapijo večja kot med kombiniranim zdravljenjem z zaviralcem ksantin-oksidge, zato se zdravila Zurampic ne sme uporabljati v monoterapiji (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Bolniki z anamnezo ledvičnih kamnov so lahko bili vključeni v 12-mesečne študije zdravila Zurampic v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidge. V teh študijah so neželene učinke z ledvičnimi kamni (med njimi je bila najpogostejša nefrolitiazia) zabeležili pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli 200 mg zdravila Zurampic, pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli 400 mg zdravila Zurampic in pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Srčno-žilna varnost

V randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah kombiniranega zdravljenja je bila pojavnost bolnikov s presojenimi večjimi srčno-žilnimi neželenimi učinki (*Major Adverse Cardiovascular Events - MACE*: srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, pre-smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida) med uporabo v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidge na 100 bolnik-let izpostavljenosti: 0,71 (95 % IZ 0,23, 2,21) s placebom, 0,96 (95 % IZ 0,36, 2,57) z 200 mg zdravila Zurampic in 1,94 (95 % IZ 0,97, 3,87) s 400 mg zdravila Zurampic. Vzročna povezanost z zdravilom Zurampic ni ugotovljena. Vsi bolniki, ki so imeli večji srčno-žilni neželen učinek in so bili zdravljeni z 200 mg zdravila Zurampic, so imeli v anamnezi srčno popuščanje, možgansko kap ali miokardni infarkt. *Post hoc* analize v podskupini bolnikov z velikim izhodišnim srčno-žilnim tveganjem (opredeljevali so ga tranzitorna ishemična ataka, angina pectoris, srčno popuščanje, miokardni infarkt, periferna žilna bolezen in/ali možganska kap) so pokazale, da je bila incidenca večjih neželenih srčno-žilnih učinkov (MACE) med uporabo v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidge s placebom 1/52 in z 200 mg zdravila Zurampic 4/53.

Preobčutljivost

V kliničnem programu so bili med uporabo lesinurada opisani redki primeri preobčutljivosti (fotodermatoza, fotosenzibilnostna reakcija, alergijski dermatitis, srbenje in urtikarija). Nobeden od teh primerov ni bil resen in nobeden ni zahteval sprejema v bolnišnico.

Druge posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro (ocenjeni očistek kreatinina od 30 do 89 ml/min) na splošno niso ugotovili razlik v varnosti zdravila Zurampic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje ni in simptomi prevelikega odmerjanja niso ugotovljeni. V primeru prevelikega odmerjanja mora biti bolnik deležen simptomatskega in podpornega zdravljenja, vključno z ustrezno hidracijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje protina, zdravila, ki povečajo izločanje sečne kisline.

Oznaka ATC: M04AB05

Mehanizem delovanja

Lesinurad je selektiven zaviralec reabsorpcije sečne kisline, ki zavira prenašalca sečne kisline URAT1. URAT1 je odgovoren za večino reabsorbirane filtrirane sečne kisline iz svetline ledvičnih tubulov. Z zavrtjem URAT1 lesinurad poveča izločanje sečne kisline in tako zniža sečno kislino v serumu (SKs). Lesinurad zavre tudi OAT4, prenašalec sečne kisline, vpleten v hiperurikemijo zaradi diuretikov.

Lesinurad v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidade poveča izločanje sečne kisline in zmanjša njeno nastajanje ter tako doseže večje znižanje SKs. Lesinurad se sme uporabljati samov ali v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidade, ker kombinirana uporaba zmanjša količino sečne kisline, ki je na voljo za izločanje in zmanjša tveganje za ledvične dogodke.

Farmakodinamični učinki

Vpliv na sečno kislino v serumu in izločanje sečne kisline v urinu

Zdravim osebam je lesinurad v odmerku 200 mg znižal koncentracijo SKs in povečal ledvični očistek in frakcijsko izločanje sečne kisline. Povprečno znižanje SKs po uporabi 200 mg zdravila Zurampic samega je bilo 6 ur po uporabi približno 46 % in 24 ur po uporabi približno 26 %. Če je bilo zdravilo Zurampic v odmerku 200 mg dodano zaviralcu ksantin-oksidade (npr. feboksostatu), so po 6 oziroma 24 urah ugotovili dodatno znižanje SKs za 25 % oziroma 19 %.

Vpliv na repolarizacijo srca

Lesinurad v odmerkih do 1.600 mg pri zdravih osehah ni vplival na parametre EKG (vključno z intervalom QTc).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost 200 mg in 400 mg zdravila Zurampic enkrat na dan so proučili v 3 multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1.537 odraslih bolnikih (13 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let) s hiperurikemijo in protinom. Bolniki so zdravilo jemali v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidade – alopurinolom (CLEAR1 in CLEAR2) ali feboksostatom (CRYSTAL). Vse študije so trajale 12 mesecev, bolniki pa so v prvih petih mesecih zdravljenja z lesinuradom prejeli kolhirin ali NSAID za profilakso napadov protina.

Na podlagi teh študij je edini priporočen odmerek zdravila Zurampic 200 mg enkrat na dan v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidade (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zdravilo Zurampic kot dodatek alopurinolu pri bolnikih z nezadostnim odzivom

Študiji CLEAR1 in CLEAR2 sta zajeli bolnike s protinom, ki so dobivali stabilen odmerek vsaj 300 mg alopurinola (oz. 200 mg v primeru zmerne okvare ledvic), so imeli koncentracijo sečne kisline v serumu več kot 6,5 mg/dl in so imeli v preteklih 12 mesecih vsaj 2 napada protina. V obeh študijah je imelo 61 % bolnikov blago ali zmerno okvaro ledvic in 19 % jih je imelo tofje izhodiščno. Bolniki so še naprej uporabljali svoj odmerek alopurinola in so bili v razmerju 1:1:1 randomizirani na prejetje 200 mg zdravila Zurampic, 400 mg zdravila Zurampic ali placeba enkrat na dan.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študijah CLEAR1 in CLEAR2 je bil delež bolnikov, ki so do 6. meseca dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline manj kot 6 mg/dl. V obeh študijah je ciljno koncentracijo sečne kisline manj kot 6 mg/dl do 6. in do 12. meseca doseglo značilno več bolnikov, ki so prejeli kombinacijo 200 mg zdravila Zurampic in alopurinola kot bolnikov, ki so prejeli kombinacijo placeba in alopurinola (glejte preglednico 2).

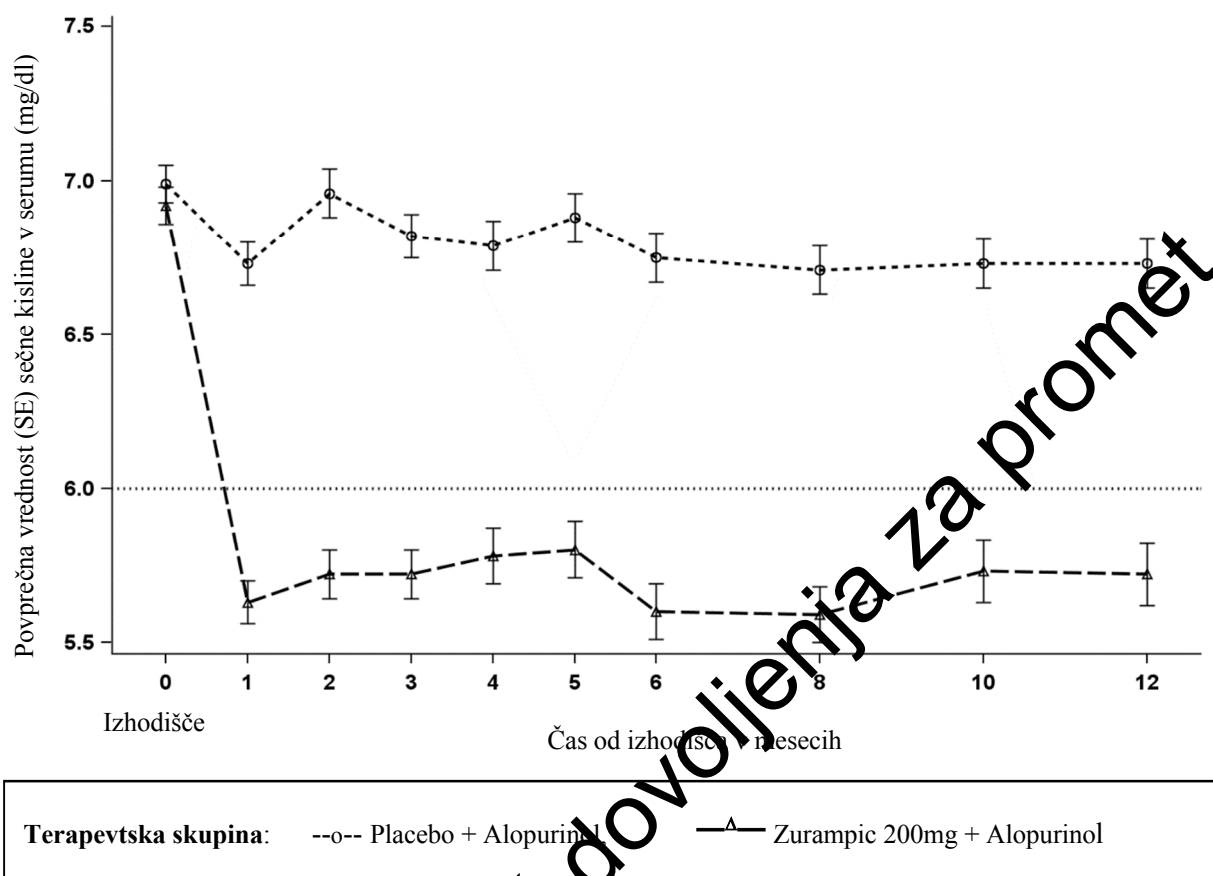
Stabilen trajen odziv so dokazali z večjim deležem bolnikov, zdravljenih s kombinacijo 200 mg zdravila Zurampic in alopurinola, ki so dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline na vsakem od obiskov 3 mesece zapored (4., 5. in 6. mesec), v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo v kombinaciji z alopurinolom (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Delež bolnikov, ki so dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline v serumu (< 6 mg/dl) z zdravilom Zurampic v kombinaciji z alopurinolom – kumulativni podatki študij CLEAR1 in CLEAR2

	Delež bolnikov, ki so dosegli ciljno vrednost sečne kisline v serumu (< 6,0 mg/dl) N (%)		Razlika v deležu (95 % IZ)
Čas	Placebo + alopurinol N = 407	200 mg zdravila Zurampic + alopurinol N = 405	200 mg zdravila Zurampic v prim. s placebom
4., 5., 6. mesec	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21, 0,32)
6. mesec	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23, 0,36)
12. mesec	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18, 0,31)

Alopurinolu dodano zdravilo Zurampic je v primerjavi s placebom povzročilo takojšnje znižanje povprečne koncentracije sečne kisline; pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, je bilo to znižanje stalno in dolgotrajno (glejte sliko 1).

Slika 1 Povprečna koncentracija sečne kisline v serumu kumulativno v kliničnih študijah s kombinacijo zdravila Zurampic in alopurinola pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali (SKs ≥ 6 mg/dl) na sam alopurinol



V obeh študijah je koncentracijo sečne kisline v serumu manj kot 5 mg/dl do 6. meseca dosegel večji delež bolnikov, ki so dobivali kombinacijo 200 mg zdravila Zurampic in alopurinola, kot tistih, ki so dobivali kombinacijo placeba in alopurinola (CLEAR1: 29 % v primerjavi z 10 %, CLEAR2: 35 % v primerjavi s 5 %).

Zdravilo Zurampic v kombinaciji s febuksostatom pri tofoznem protinu

Študija CRYSTAL je zajela bolnike s protinom, ki so imeli merljive tofe. Bolniki so 3 tedne enkrat dnevno dobivali 80 mg febuksostata, nato so jih v razmerju 1:1:1 randomizirali na 200 mg zdravila Zurampic, 400 mg zdravila Zurampic ali placebo v kombinaciji s febuksostatom. Šestinšestdeset odstotkov bolnikov je imelo blago ali zmerno okvaro ledvic. Petdeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno (tj. po 3 tednih zdravljenja s samim febuksostatom) SKs $\geq 5,0$ mg/dl.

Febuksostatu dodano zdravilo Zurampic je v primerjavi s placebom povzročilo takojšnje znižanje povprečne koncentracije sečne kisline; pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, je bilo to znižanje stalno in dolgotrajno.

V podskupini bolnikov z izhodiščno SKs $\geq 5,0$ mg/dl (po 3 tednih zdravljenja s febuksostatom) je kombinacija 200 mg zdravila Zurampic in febuksostata v primerjavi s kombinacijo placeba in febuksostata dosegla značilno razliko na vseh obiskih v študiji (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 Delež bolnikov z izhodiščno SKs $\geq 5,0$ mg/dl, ki so dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline v serumu (< 5 mg/dl) z zdravilom Zurampic v kombinaciji s febeksostatom

	Delež bolnikov, ki so dosegli ciljno vrednost sečne kisline v serumu ($< 5,0$ mg/dl) N (%)		Razlika v deležu (95 % IZ)
Čas	Placebo + 80 mg febeksostata N = 51	200 mg zdravila Zurampic + 80 mg febeksostata N = 59	200 mg zdravila Zurampic v primerjavi s placebom
4., 5., 6. mesec	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12, 0,42)
6. mesec	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,03, 0,38)
12. mesec	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,05, 0,39)

Primarni opazovani dogodek pri bolnikih z okvaro ledvic

Tako kot v celotni populaciji je bil delež bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina od 30 do 89 ml/min) in izhodiščno koncentracijo SKs $\geq 5,0$ mg/dl, ki so 6. mesec dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline v serumu, 56 % z 200 mg zdravila Zurampic in 29 % s placebom po dodatku alopurinolu, oziroma 40 % z 200 mg zdravila Zurampic in 26 % s placebom po dodatku febeksostatu.

Klinični izidi – napadi protina, ki so zahtevali zdravljenje

Delež napadov protina, ki so zahtevali zdravljenje, je bil v zadnjih 6 mesecih randomiziranih preskušanj (po prenehanju uporabe profilakse napadov) majhen in podoben kot pri placebu; mediani seštevek je bil nič. V dolgoročnih nekontroliranih podaljšanih študij so se deleži napadov protina, ki so zahtevali zdravljenje, dodatno zmanjšali pri 60 % bolnikov, ki so vstopili v podaljšane študije in nadaljevali zdravljenje z 200 mg zdravila Zurampic v kombinaciji z alopurinolom ali febeksostatom v obdobju do enega dodatnega leta zdravljenja.

Klinični izidi – odprava in zmanjšanje tofov

V študiji CRYSTAL je bil delež bolnikov s popolnim izginotjem (opredeljenim kot 100 % izginotje vsaj enega ciljnega tofa in brez napredovanja katerega koli tofa) ≥ 1 ciljnega tofa večji s kombinacijo 200 mg zdravila Zurampic in febeksostata kot s kombinacijo placeba in febeksostata, a razlika ni bila statistično značilna (23 % v primerjavi z 21 %). Po nadaljevanju zdravljenja z 200 mg zdravila Zurampic v kombinaciji s febeksostatom do 24 mesecev se je delež bolnikov s popolnim izginotjem vsaj enega ciljnega tofa povečal na 53 % bolnikov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zurampic za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje in preprečevanje hiperurikemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost lesinurada je približno 100 %. Lesinurad se po peroralni uporabi hitro absorbira. Po uporabi enega peroralnega odmerka lesinurada na poln želodec ali na tešče je bila največja koncentracija v plazmi (C_{max}) dosežena v 1 do 4 urah. C_{max} in AUC lesinurada sta se povečevali sorazmerno enkratnemu odmerku lesinurada v razponu od 5 do 1200 mg. Na poln želodec je bila geometrična sredina C_{max} lesinurada po enkratnem odmerku 200 mg lesinurada 6 $\mu\text{g/ml}$ in

geometrična sredina njegove AUC 29 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$. Vsebnost maščob v obroku ni opazno vplivala na farmakokinetiko lesinurada. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Zurampic uporabljali s hrano, ker je bilo znižanje sečne kisline v serumu ob uporabi zdravila na poln želodec boljše.

Zdravilo Zurampic se uporablja kot mešanica atropizomerov lesinurada v razmerju 50:50. Razmerje AUC(0-24) atropizomera 1 in atropizomera 2 je bilo 44:56, ker je atropizomer 1 podvržen izdatnejši presnovi kot atropizomer 2, zato je izpostavljenost atropizomeru 1 v plazmi manjša kot izpostavljenost atropizomeru 2.

Porazdelitev

Lesinurad je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (več kot 98 %), predvsem na albumin. Vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena. Povprečni volumen porazdelitve lesinurada v stanju dinamičnega ravnovesja je bil po intravenski uporabi približno 20 litrov. Povprečno razmerje AUC in C_{max} lesinurada v plazmi in krvi je bilo približno 1,8; to kaže, da se je radioaktivnost v veliki meri zadržala v plazemskem prostoru in v veliki meri prodirala ali se porazdelila v eritrocite.

Biotransformacija

Lesinurad se presnovi z oksidativno presnovo, predvsem s citokromom P450 (CYP) 2C9, v vmesni presnovek M3c (*in vivo* ga niso odkrili). Nato se z mEH presnovi v presnovek M4. Prispevek CYP1A1, CYP2C19 in CYP3A v presnovi lesinurada je minimalen. Atropizomer 1 se izdatno presnavlja s CYP2C9, atropizomer 2 pa se le minimalno presnavlja tako s CYP2C9 kot s CYP3A4. Ali je izpostavljenost presnovkom v plazmi minimalna, ni jasno. Ni znano, da bi presnovki pripomogli k delovanju lesinurada na znižanje sečne kisline.

Izločanje

Ledvični očistek je 25,6 ml/min (KV = 56 %). Lesinurad je močno vezan na beljakovine in ledvični očistek je velik (v primerjavi z značilno hitrostjo glomerularne filtracije pri človeku); to kaže, da ima pri ledvičnem izločanju lesinurada pomembno vlogo aktivna sekrecija. V 7 dneh po enkratnem odmerku radioaktivno označenega lesinurada se je 63 % uporabljenega radioaktivnega odmerka pojavilo v urinu, 32 % pa v blatu. Večina radioaktivnosti v urinu (> 60 % odmerka) se je pojavila v prvih 24 urah. Nespremenjeni lesinurad v urinu je predstavljal približno 30 % odmerka. Eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) lesinurada po enkratnem odmerku je bil približno 5 ur. Lesinurad se po večkratnih odmerkih ne kopiči.

Linearnost/nelinearnost

Po večkratnem odmerjanju zdravila Zurampic enkrat na dan ni bilo znakov od časa odvisnih sprememb farmakokinetičnih lastnosti in sorazmernost odmerka se je ohranila.

Ocena medsebojnih delovanj *in vitro*

Lesinurad se v glavnem presnovi s CYP2C9 in mEH in v manjši meri s CYP1A1, CYP2C19 in CYP3A. *In vitro* lesinurad zavira CYP2C8, ne pa CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 in mEH. Poleg tega lesinurad *in vitro* inducira CYP2B6 in CYP3A preko CAR/PXR. *In vivo* lesinurad ni zaviralec ne induktor CYP2C9 in 2C8, je pa blag do zmeren induktor CYP3A. CYP2B6 ni bil raziskan *in vivo*.

Lesinurad je substrat OATP1B1, OAT1, OAT3 in OCT1. *In vitro* lesinurad zavira OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 in OCT1 v plazemskih koncentracijah, ki so klinično pomembne. Toda *in vivo* lesinurad ni vplival na aktivnost OATP1B1, OAT1, OAT3 in OCT1. Lesinurad *in vitro* ne zavira P-glikoproteina, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 in MATE2-K.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Analiza populacijske farmakokinetike kliničnih podatkov bolnikov s protinom, zdravljenih do 12 mesecev, je ocenila, da je v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic povečanje

izpostavljenosti lesinuradu pri bolnikih z blago okvaro ledvic približno 12 %, z zmerno okvaro približno 31 % in s hudo okvaro približno 65 %.

Po uporabi enkratnega odmerka lesinurada pri bolnikih z okvaro ledvic sta bili C_{max} oz. AUC lesinurada v primerjavi s tistima pri normalnem delovanju ledvic: 36 % oz. 30 % večji (200 mg) pri bolnikih z blago okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min), 20 % oz. 73 % večja (200 mg) in 3 % oz. 50 % večja (400 mg) pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) ter 13 % večja in 113 % večja (400 mg) pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina < 30 ml/min).

Okvara jeter

Po uporabi enkratnega odmerka 400 mg lesinurada je bila C_{max} pri bolnikih z blago (Child-Pugh razred A) oz. zmerno (Child-Pugh razred B) okvaro jeter primerljiva, AUC pa 7 % (pri prvih) oz. 33 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C) ni.

Slabi metabolizatorji s CYP2C9

Približno polovica peroralnega odmerka lesinurada se odstrani s presnovo s CYP2C9. Vpliv genotipa CYP2C9 na farmakokinetiko lesinurada so raziskali pri 8 zdravih osebah in 59 bolnikih s protinom po vsakodnevnem jemanju lesinurada v odmerkih od 200 do 600 mg v prisotnosti in odsotnosti zaviralca ksantin-oksidade. Med uporabo odmerka 400 mg, v primerjavi z izrazitimi metabolizatorji s CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]) so opažali večjo izpostavljenost lesinuradu pri slabih metabolizatorjih s CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3, [N=4] približno 22 % povečanje AUC) in pri slabih metabolizatorjih s CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3, [N=1] približno 111 % povečanje AUC), to je spremljalo večje izločanje lesinurada skozi ledvice. Toda individualne vrednosti so bile v okviru razpona, ugotovljenega pri izrazitih metabolizatorjih.

Zdravilo Zurampic je treba previdno uporabljati pri bolnikih, za katere je na podlagi anamneze ali izkušenj z drugimi substrati CYP2C9 znano ali ostaja sum, da so slabi metabolizatorji s CYP2C9 (glejte poglavje 4.4).

Druge posebne skupine bolnikov

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost, spol, rasa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko lesinurada. Na podlagi farmakokinetičnih modelskih simulacij predvidevajo, da se pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic in zmanjšano aktivnostjo CYP2C9 (zaradi sočasne uporabe zaviralca CYP2C9, ali ker so slabi metabolizatorji s CYP2C9) AUC poveča za približno 200 % v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic in neprizadeto aktivnostjo CYP2C9.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
krospovidon vrsta A
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza
titanov dioksid
triacetin
indigotin
briljantno modro FCF

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren pretisni omot (PVC/PVDC/aluminij) z 10 ali 14 (koledarski pretisni omot) tabletami.
Velikosti pakiranj z 10, 28, 30, 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih omotih.
Velikosti pakiranj s 100 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1080/001 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1080/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1080/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1080/004 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1080/005 100x1 filmsko obložena tableta (enoodmerni pretisni omot)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNOSTJO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za proučitev srčno-žilnega tveganja, povezanega z izpostavljenostjo lesinuradu (predvsem pri bolnikih, ki imajo v anamnezi srčno-žilne bolezni), bo imetnik dovoljenja za promet v skladu z dogovorjenim protokolom izvedel prospektivno opazovalno študijo in bo predložil njene rezultate.	2. četrtnje leta 2019

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zurampic 200 mg filmsko obložene tablete
lesinurad

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lesinurada

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1080/001 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1080/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1080/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1080/004 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1080/005EU/0/00/000/000 100 x 1 filmsko obložena tableta (posam. zdi odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRANJLJIVI PISAVI

zurampic 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT, NEPERFORIRANI (10 TABLET)

PRETISNI OMOT, PERFORIRANI, ZA ENKRATNI ODMEREK

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT (14 TABLET)

1. IME ZDRAVILA

Zurampic 200 mg tablete
lesinurad

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Zurampic 200 mg filmsko obložene tablete lesinurad

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zurampic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zurampic
3. Kako jemati zdravilo Zurampic
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zurampic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zurampic in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zurampic vsebuje zdravilno učinkovino lesinurad in se uporablja za zdravljenje protina pri odraslih bolnikih, ker zniža raven sečne kisline v krvi. Zdravilo Zurampic je treba jemati skupaj z alopurinolom ali febuksostatom. To sta zdravili, ki zavirata encim ksantin-oksidoazo in se prav tako uporabljata za zdravljenje protina, ker zmanjšata količino sečne kisline v krvi.

Zdravnik vam bo predpisal zdravilo Zurampic, če z zdravilom, ki ga trenutno jemljete, ne nadzorujete protina. Zdravilo Zurampic morate uporabljati skupaj z alopurinolom ali febuksostatom.

Kako deluje zdravilo Zurampic:

Protin je vrsta artrisa, ki ga povzroča kopičenje uratnih kristalov okrog sklepov. Z znižanjem količine sečne kisline v krvi zdravilo Zurampic ustavi to kopičenje in lahko prepreči nadaljnjo okvaro sklepov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zurampic

Ne jemljite zdravila Zurampic:

- če ste alergični na lesinurad ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate sindrom lize tumorja – hitro razgradnjo rakavih celic, ki lahko povzroči visoko koncentracijo sečne kisline.
- če imate Lesch-Nyhanov sindrom – redko podedovano bolezen, ki se začne v otroštvu in jo spremlja zvišana koncentracija sečne kisline v krvi.
- če vam ledvice delujejo zelo slabo ali imate končno odpoved ledvic.
- če imate presajeno ledvico.
- če se zdravite z dializo.

Ne vzemite zdravila Zurampic, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Zurampic.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zurampic se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite pozorni na neželene učinke

Zdravilo Zurampic lahko povzroči resne težave z ledvicami (glejte poglavje 4), ki so pogostejše, če zdravilo Zurampic jemljete samostojno (glejte poglavje 3). Zdravnik vas bo morda napotil na preiskave za preverjanje delovanja ledvic.

Če imate ali ste kdaj imeli srčno popuščanje ali druge težave s srcem, morate to povedati zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Zurampic.

Če se vam protin poslabša

Nekateri bolniki imajo lahko po začetku uporabe zdravila Zurampic in v prvih tednih ali mesecih zdravljenja več napadov protina. Če se to zgodi, še naprej jemljite zdravilo Zurampic in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo še vedno deluje in znižuje sečno kislino. Če boste zdravilo Zurampic še naprej jemali, kot vam je svetoval zdravnik, bodo napadi protina sčasoma postali manj pogosti.

Zdravnik vam lahko predpiše še druga zdravila, na primer kolhicin ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID). Ta zdravila pomagajo preprečiti ali zdraviti simptome napadov protina (nenadne ali hude bolečine in oteklost sklepa). Zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate jemati ta druga zdravila.

Preiskave in kontrole

Zdravnik vam bo pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Zurampic preverjal delovanje ledvic. Zdravnik bo morda razmislil o prenehanju zdravljenja z zdravilom Zurampic, če preiskave krvi pokažejo spremenjeno delovanje ledvic (zvišanje koncentracije kreatinina v krvi), ali če se vam pojavijo simptomi težav z ledvicami. Zdravnik vam lahko naroči, da znova začnete jemati zdravilo Zurampic, ko se vam delovanje ledvic izboljša.

Otroci in mladostniki

Zdravila Zurampic ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Zurampic

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Zurampic namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Zurampic.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil, kajti ta zdravila lahko medsebojno delujejo z zdravilom Zurampic, zato mora biti zdravnik seznanjen z njihovo uporabo:

- acetylsalicilno kislino – za ublažitev zvišane telesne temperature in bolečin – v odmerkih nad 325 mg na dan
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, npr. amlodipin
- zdravila za zdravljenje zvišanih vrednosti holesterola, npr. simvastatin
- flukonazol – za zdravljenje glivičnih okužb
- amiodaron – za zdravljenje motenj srčnega ritma
- valprojska kislina, valpromid ali karbamazepin – za zdravljenje napadov krčev (konvulzij), motenj razpoloženja in preprečevanje migrene
- sildenafil – za zdravljenje motnje erekcije
- kontracepcijska sredstva – uporabljajo se za preprečevanje nosečnosti in vključujejo peroralne kontraceptive (kontracepcijske tabletko), kontracepcijske injekcije, obliže in vsadke
- rifampicin – za zdravljenje tuberkuloze
- varfarin – za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov v nogah, pljučih, možganih in srcu.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Zurampic posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Zurampic, če ste noseči ali če dojite.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Zurampic vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

Zdravilo Zurampic vsebuje laktozo

Zdravilo Zurampic tablete vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Zurampic

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Zurampic morate vedno jemati skupaj z jutranjim odmerkom alopurinola ali febuksostata. Neupoštevanje teh navodil lahko poveča tveganje za nastanek neželenih učinkov na ledvicah (glejte poglavje 4).

Koliko zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek je ena 200-mg tableta enkrat na dan zjutraj. Ne vzemite več kot ene (1) tablete zdravila Zurampic na dan.

Jemanje tega zdravila

- Zdravilo vzemite zjutraj s hrano in vodo.
- Zdravilo Zurampic vzemite ob istem času kot jutranji odmerek zdravila, ki zavira ksantin-oksidozo – alopurinola ali febuksostata. Jemanje zdravila Zurampic samega lahko poveča verjetnost za težave z ledvicami.
- Čez dan pijte veliko vode. Pomembno je, da zaužijete 2 litra tekočine.

Če ste prenehali jemati zdravilo, ki zavira ksantin-oksidozo, morate prenehati jemati tudi zdravilo Zurampic. Zdravila Zurampic ne smete nikdar jemati brez zdravila, ki zavira ksantin-oksidozo. Neupoštevanje teh navodil lahko poveča tveganje za neželene učinke na ledvicah.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zurampic, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zurampic

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Zurampic, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega. Počakajte in vzemite naslednji odmerek zdravila Zurampic z naslednjim jutranjim odmerkom alopurinola ali febuksostata. Če ste negotovi glede tega, kako vzeti naslednji odmerek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zurampic

Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati zdravila Zurampic, če vam tega ne svetuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki – Občasni: – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

Nehajte jemati zdravilo Zurampic in takoj obiščite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, kajti to so lahko znaki težav z ledvicami – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- bolečine v ledvenem predelu (pod rebri in nad kolčnico),
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje,
- spremembe pri uriniranju ali težave z uriniranjem,
- utrujenost, slabo počutje ali izgubo apetita.

Med drugimi neželenimi učinki so:

Pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- gripa (influenca),
- glavobol,
- povečanje količine kreatinina v krvi – pokaže se na krvnih preiskavah,
- zgaga (refluks kisline).

Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- ledvični kamni,
- dehidracija (prekomerna izguba tekočine iz telesa).

Redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- kožne reakcije, vključno s pordelostjo, srbenjem, dvignjenim izpuščajem (koprivnico) in izpuščajem na koži po izpostavljenosti soncu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zurampic

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisni foliji poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravil, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zurampic

- Zdravilna učinkovina je lesinurad.
- Ena filmsko obložena tableta (tableta) zdravila Zurampic 200 mg vsebuje 200 mg lesinurada.
- Druge sestavine so:
 - Jedro tablete: hipromeloza, mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2), krospovidon, magnezijev stearat
 - Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid, triacetin, indigotin, briljantno modro FCF

Izgled zdravila Zurampic in vsebina pakiranja

Zurampic 200 mg: modre filmsko obložene tablete ovalne oblike, velikosti 5,7 x 12,9 mm z vtisnjeno oznako "LES200" na eni strani.

Tablete Zurampic 200 mg so na voljo v prozornih pretisnih omotih in v pakiranjih po 10, 28, 30 ali 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih in 100 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih enodimenzionalnih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 Jacobsen Alle 7
2300 København S
Tlf: +45 69883200

Deutschland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501

España

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

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenska republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Druge vrste informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.