

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zurampic 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lesinurad.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: En tablet indeholder 52,92 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Ovale 5,7 x 12,9 mm blå tabletter.

Tabletterne er præget med "LES200" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zurampic er, i kombination med en xanthinoxidasehæmmer, indiceret hos voksne til tillægsbehandling af hyperurikæmi hos patienter med urinsyreigt (med eller uden tofi), som ikke har opnået det tilstræbte serumurinsyreniveau med en optimal dosis af en xanthinoxidasehæmmer alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Zurampic er 200 mg én gang dagligt om morgenen. Dette er også den maksimale dosis (se pkt. 4.4).

Zurampic-tabletter skal indtages samtidig med morgendosis af en xanthinoxidasehæmmer, dvs. allopurinol eller febuxostat. Den anbefalede minimaldosis af allopurinol er 300 mg, eller 200 mg til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCL] 30-59 ml/min). Hvis behandlingen med xanthinoxidasehæmmeren afbrydes, skal behandlingen med Zurampic også afbrydes.

Patienterne skal informeres om, at manglende efterlevelse af disse instruktioner kan øge risikoen for nyrepåvirkninger (se pkt. 4.4).

Patienterne skal instrueres i at være velhydrerede (fx 2 liter væske pr. dag).

Det tilstræbte serumurinsyreniveau er under 6 mg/dl (360 µmol/l). Hos patienter med tofi eller vedvarende symptomer er målet under 5 mg/dl (300 µmol/l). Der kan allerede udføres test af serumurinsyre 4 uger efter behandlingsstart med Zurampic.

Profylakse mod udbrud af urinsyregeigt med colchicin eller et nonsteroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) anbefales i mindst 5 måneder, efter behandlingen er indledt (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre (≥65 år)

Dosisjustering på grund af alder er ikke nødvendig (se pkt. 5.2), men der er større risiko for, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion (se doseringsanbefalinger for nedsat nyrefunktion). Erfaringen med meget ældre (≥75 år) er begrænset (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Behandling med Zurampic må ikke påbegyndes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min), patienter i slutstadiet af nyresygdom og hos patienter i dialyse (se pkt. 4.2 og 4.4). Baseret på lesinurads virkningsmekanisme er det ikke nødvendigvis effektivt hos disse patienter (se pkt. 5.1). Zurampic må ikke påbegyndes hos nyretransplanterede patienter.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-89 ml/min) (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Zurampic bør anvendes med forsigtighed til patienter med CrCL på 30 til < 45 ml/min (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) (se pkt. 5.2). Zurampic er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og der kan derfor ikke gives dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Zurampics sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Zurampic skal tages om morgenen med mad og vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med tumorlysesyndrom eller Lesch-Nyhans syndrom.

Svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min), nyresygdom i slutstadiet, nyretransplanterede patienter og patienter i dialyse (se pkt. 4.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyrepåvirkninger

Behandling med lesinurad 200 mg i kombination med en xanthinoxidasehæmmer er associeret med en øget forekomst af forhøjet serumkreatinin, som er forbundet med øget renal udskillelse af urinsyre. Efter start på behandling med Zurampic kan der opstå bivirkninger, som er forbundet med nyrefunktionen (se pkt. 4.8). Der er observeret en højere forekomst af stigning i serumkreatinin og renale bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger, med Zurampic 400 mg, når dette blev givet alene eller i kombination med en xanthinoxidasehæmmer, med den højeste forekomst ved Zurampic som monoterapi. Zurampic bør ikke anvendes som monoterapi eller i højere dosis end den anbefalede.

Der er begrænset erfaring med Zurampic hos patienter med en estimeret CrCL (eCrCL) under 45 ml/min; Zurampic skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med CrCL fra 30 ml/min til < 45 ml/min.

Nyrefunktionen skal måles inden start med Zurampic og monitoreres regelmæssigt derefter, dvs. 4 gange om året, baseret på kliniske overvejelser, såsom *baseline*-nyrefunktion, hypotension, samtidig sygdom eller anden samtidig medicin. Patienter, hvis serumkreatinin stiger til mere end 1,5 gange værdien før behandling, bør monitoreres nøje. Behandlingen med Zurampic skal afbrydes, hvis serumkreatinin stiger til mere end to gange værdien før behandling eller i tilfælde af en absolut serumkreatinin > 4,0 mg/dl. Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som melder om symptomer, der kan tyde på akut urinsyre nefropati, herunder flanksmerter, kvalme eller opkastning, og serumkreatinin skal straks måles. Zurampic-behandlingen bør ikke startes igen, medmindre der er en anden forklaring på de abnorme serumkreatininværdier.

Eksisterende kardiovaskulær sygdom

På grund af utilstrækkelige data frarådes Zurampic til patienter med ustabil angina, *New York Heart Association* (NYHA)-klasse III eller IV hjertesvigt, ukontrolleret hypertension, med en nylig episode af myokardieinfarkt eller apopleksi eller med dyb vaskulær trombose inden for de foregående 12 måneder. Til kardiovaskulære patienter i stabil tilstand skal benefit/risk-forholdet løbende vurderes for hver enkelt patient, idet der tages højde for fordelene ved at sænke uratniveauet i forhold til en potentielt øget kardielt risiko (se pkt. 4.8).

Akut anfald af urinsyreigt (udbrud af urinsyreigt)

Der kan forekomme udbrud af urinsyreigt efter behandlingsstart med Zurampic. Dette skyldes det nedsatte serumuratsniveau, som medfører mobilisering af urat fra vævsdepoter. Forebyggelse af udbrud af urinsyreigt med colchicin eller et NSAID anbefales i mindst 5 måneder, når behandling med Zurampic indledes (se pkt. 4.2).

Det er ikke nødvendigt at seponere Zurampic på grund af et udbrud af urinsyreigt. Udbruddet bør håndteres sideløbende på hensigtsmæssig vis for den enkelte patient. Kontinuerlig behandling med Zurampic mindsker hyppigheden af udbrud af urinsyreigt.

CYP2C9-genotype

Patienter, der er konstateret at være langsomme CYP2C9-omsættere, skal behandles med forsigtighed, da den potentielle risiko for nyrerelaterede bivirkninger kan være øget (se pkt. 4.8 og 5.2).

Klinisk relevante interaktioner med andre lægemidler

CYP3A-substrater

Lesinurad er en svag til moderat CYP3A-induktor (se pkt. 4.5). En inducerende effekt af lesinurad må forventes efter 2-3 ugers kontinuerlig samtidig administration af Zurampic. Yderligere monitorering af lipider og blodtryk anbefales hos patienter, som tager lipidsænkende lægemidler, der er sensitive CYP3A-substrater (såsom lovastatin eller simvastatin) eller antihypertensiv medicin (såsom amlodipin, felodipin eller nisoldipin), da deres effekt kan blive nedsat (se pkt. 4.5).

Hormonelle præventionsmidler

Hormonelle præventionsmidler, herunder orale, injicerbare, transdermale og implanterbare former, er muligvis ikke pålidelige, når de anvendes sammen med Zurampic. Kvindelige patienter i den fertile alder bør anvendes ekstra præventionsmetoder og ikke stole på de hormonelle præventionsmidler alene ved samtidig anvendelse af Zurampic (se pkt. 4.5 og 4.6).

Meget ældre (≥ 75 år)

Den terapeutiske erfaring hos patienter på 75 år og ældre er begrænset. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter med Zurampic.

Sekundær hyperurikæmi

Der er ikke udført studier hos patienter med sekundær hyperurikæmi (herunder organtransplanterede patienter).

Lactoseintolerans

Zurampic indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (*Lapp lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalaabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Salicylater

Salicylater i doser over 325 mg pr. dag kan reducere lesinurads serumurinsyresænkende aktivitet og bør ikke administreres sammen med Zurampic. Der blev observeret konsistent reduktion af serumurinsyre hos patienter, som fik en lav dosis acetylsalicylat i kombination med allopurinol eller febuxostat i de placebokontrollerede kliniske studier. Der er ingen restriktioner for salicylatdoser på 325 mg eller derunder pr. dag (dvs. til kardiovaskulær beskyttelse).

Thiaziddiuretika

Der blev observeret konsistent reduktion af serumurinsyre hos patienter, som fik thiaziddiuretika i kombination med allopurinol eller febuxostat i de placebokontrollerede kliniske studier.

Farmakokinetiske interaktioner

Lesinurads virkning på andre lægemidler:

CYP3A-substrater

Lesinurad kan inducere CYP3A i let til moderat grad og reducere plasmaeksponeringen af samtidigt administrerede lægemidler, der er sensitive CYP3A-substrater. I interaktionsstudier udført hos raske forsøgspersoner med Zurampic og CYP3A-substrater reducerede lesinurad plasmakoncentrationen af sildenafil og amlopinol. HMG-CoA-reduktasehæmmere, der er sensitive CYP3A-substrater, kan interagere med lesinurad. I de pivotale kliniske studier havde en større andel af patienter, der anvendte lipidsænkende eller antihypertensive lægemidler, der var CYP3A-substrater, brug for ændring af det samtidige lægemiddel, når de blev behandlet med Zurampic 200 mg i kombination med en xanthinoxidasehæmmer, sammenlignet med patienter, der fik placebo i kombination med en xanthinoxidasehæmmer (henholdsvis 35 % versus 28 %). Det skal tages i betragtning, at der er mulighed for nedsat effekt af samtidige lægemidler, der er CYP3A-substrater, og deres effekt (fx blodtryk og kolesterolniveau) skal monitoreres (se pkt. 4.4).

Warfarin

I et interaktionsstudie udført hos raske forsøgspersoner, der fik multiple doser Zurampic 400 mg og en enkelt dosis warfarin (25 mg), medførte lesinurad et fald i eksponeringen for *R*-warfarin (den mindst aktive enantiomer) og havde ingen indvirkning på eksponeringen for *S*-warfarin (den mest aktive enantiomer). Derudover medførte lesinurad et 6-8 % fald i International Normaliseret Ratio (INR) og protrombintid (PT). Standardprogrammet for monitorering af INR bør anvendes, og yderligere foranstaltninger er ikke nødvendige.

Hormonelle præventionsmidler

Lesinurad er en let til moderat CYP3A-induktor og kan derfor nedsætte plasmakonzentrationen af nogle hormonelle præventionsmidler, hvorved den præventive virkning kan nedsættes (se pkt. 4.4 og 4.6).

CYP2B6-substrater

På baggrund af *in vitro*-data kan lesinurad være en let CYP2B6-induktor, men denne interaktion er ikke undersøgt klinisk. Derfor anbefales det, at patienterne monitoreres for nedsat effekt af CYP2B6-substrater (fx bupropion, efavirenz) ved administration sammen med Zurampic.

På baggrund af interaktionsstudier hos raske forsøgspersoner eller patienter med urinsyreigt har Zurampic ikke klinisk signifikante interaktioner med NSAID (naproxen og indomethacin), colchicin, repaglinid, tolbutamid, febuxostat eller allopurinol. Zurampic medførte en let nedsat eksponering for oxypurinol (et URAT1-substrat), hovedmetabolitten af allopurinol; dog var den urinsyrenedsættende virkning af kombinationen med allopurinol signifikant større end for de enkelte stoffer alene.

Andre lægemidlers virkning på lesinurad:

CYP2C9-hæmmere og -induktorer

Lesinurad-eksponering øges, når det administreres sammen med CYP2C9-hæmmere. Fluconazol, som er en moderat CYP2C9-hæmmer, øgede lesinurad-AUC (56 %) og $-C_{\max}$ (44 %) samt den mængde lesinurad, der blev udskilt uomdannet i urinen. Det forventes, at andre moderate CYP2C9-hæmmere, såsom amiodaron, også påvirker farmakokinetikken for lesinurad i lignende grad. Derfor anbefales det, at Zurampic anvendes med forsigtighed til patienter, der tager moderate CYP2C9-hæmmere. Lesinurads eksponering forventes at falde, når det administreres samtidig med CYP2C9-induktorer (fx carbamazepin, der er en moderat CYP2C9-induktor). Der skal monitoreres for nedsat effekt, når Zurampic administreres sammen med en CYP2C9-induktor.

Rifampicin

Rifampin, en hæmmer af OATP'er og en CYP2C9-induktor, formindskede lesinurad-eksponeringen og reducerede mængden af lesinurad, der udskilles uomdannet i urinen, en anelse uden nogen klinisk relevant effekt. Manglen på en observeret interaktion kunne skyldes kombinationen af CYP2C9-induktion og OATP1B1- og 1B3-hæmning.

Epoxidhydrolasehæmmere

Hæmmere af mikrosomal epoxidhydrolase (mEH) (fx valproinsyre, valpromid) kan interferere med metaboliseringen af lesinurad. Zurampic bør ikke administreres sammen med mEH-hæmmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen data fra brug af lesinurad til gravide.

Dyrestudier tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som forholdsregel anbefales det at undgå at anvende Zurampic under graviditet. Kvindelige patienter i den fertile alder bør ikke stole på hormonel prævention alene, når de tager Zurampic (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amning

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos rotter har vist, at lesinurad udskilles i mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for nyfødte/spædbørn. Zurampic bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Lesinurads påvirkning af fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Hos rotter påvirkede lesinurad ikke parring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lesinurad påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen:

Sikkerheden ved Zurampic 200 mg blev vurderet i kliniske fase 3-studier med kombinationsbehandling (herunder udvidede studier). De hyppigst indberettede bivirkninger under behandling med Zurampic 200 mg er influenza, gastroøsofageal refluks sygdom, hovedpine og forhøjet kreatinin i blodet. De alvorlige bivirkninger nyresvigt, nedsat nyrefunktion og nyresten forekom med hyppigheden "ikke almindelig" (mindre end 1 tilfælde pr. 100 patienter) (se Tabel 1). I de kliniske studier var de fleste bivirkninger lette eller moderate i intensitet og forsvandt ved fortsat Zurampic-behandling. Den bivirkning, som hyppigst medførte seponering af Zurampic, var forhøjet kreatinin i blodet (0,8 %).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Kategorierne for hyppighed er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er identificeret i kliniske studier med patienter, som fik Zurampic 200 mg én gang dagligt i kombination med en xanthinoxidasehæmmer, allopurinol eller febuxostat.

Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza		
Immunsystemet			Overfølsomhed*
Metabolisme og ernæring		Dehydrering	
Nervesystemet	Hovedpine		
Mave-tarm-kanalen	Gastroøsofageal refluks sygdom		
Nyrer og urinveje		Nyresvigt** Nedsat nyrefunktion Nefrolitiasis	
Undersøgelser	Forhøjet blodkreatinin		

* Fotodermatit, fotosensibilitetsreaktion, allergisk dermatitis, pruritus og urticaria.

** Inkluderer de foretrukne termer: nyresvigt, kronisk nyresvigt og akut nyresvigt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nyre påvirkninger

Zurampic medfører en øget renal udskillelse af urinsyre, hvilket kan føre til forbigående stigninger i serumkreatinin, nyrerelaterede bivirkninger og nyresten. Selvom andre doser er undersøgt, er den anbefalede Zurampic-dosis 200 mg én gang dagligt i kombination med en xanthinoxidasehæmmer.

I tre placebokontrollerede studier af 12 måneders varighed med Zurampic i kombination med en xanthinoxidasehæmmer *versus* en xanthinoxidasehæmmer (placebo-gruppen) alene, blev der observeret serumkreatininstigninger, der var mellem 1,5 gange og 2 gange over *baseline* hos 3,9 % af patienterne på Zurampic 200 mg, 10,0 % af patienterne på Zurampic 400 mg og 2,3 % af patienterne på placebo. Der blev observeret serumkreatininstigninger, der var 2 gange eller mere over *baseline*, hos 1,8 % af patienterne på Zurampic 200 mg, 6,7 % af patienterne på Zurampic 400 mg og 0 % på placebo. Disse serumkreatininstigninger forsvandt generelt af sig selv og for de flestes vedkommende uden behandlingsafbrydelse. Der blev rapporteret nyrerelaterede bivirkninger hos 5,7% af patienterne på Zurampic 200 mg og hos 11,8 % af patienterne på Zurampic 400 mg sammenlignet med 4,5% af placebo-patienterne, hvilket resulterede i behandlingsafbrydelse hos hhv. 1,2 %, 3,3 % og 1 % (se pkt. 4.4). De hyppigste nyrerelaterede bivirkninger var forhøjet blodkreatinin (4,3 % med Zurampic 200 mg og 7,8 % med Zurampic 400 mg sammenlignet med 2,3 % med placebo). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion var forekomsten af nyrerelaterede bivirkninger den samme i alle behandlingsgrupperne: Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) og placebo (13,3 %). Alvorlige nyrerelaterede bivirkninger, fx akut nyresvigt og nedsat nyrefunktion, blev rapporteret hos patienter, der fik lesinurad 400 mg (1 %) og placebo (0,4 %), og ikke hos nogen patienter, der fik lesinurad 200 mg. Medregnet de langvarige udvidelsesstudier med kombinationsbehandling var forekomsten af alvorlige nyrerelaterede bivirkninger (herunder akut nyresvigt) pr. 100 patient-eksponeringsår hhv. 0,4 og 1,4 for Zurampic 200 mg og Zurampic 400 mg i kombination med en xanthinoxidasehæmmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Data fra de langvarige udvidelsesstudier op til 24 måneder afslørede en renal sikkerhedsprofil, der er i overensstemmelse med den, der blev observeret i de placebokontrollerede studier.

I et dobbeltblindt placebokontrolleret monoterapi-studie af 6 måneders varighed med Zurampic blev der rapporteret nyrerelaterede bivirkninger hos 17,8 % og alvorlige nyrerelaterede bivirkninger (herunder akut nyresvigt) hos 4,7 % af de patienter, som fik Zurampic 400 mg alene, og ikke hos nogen af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.2 og 4.4). Af alvorlige nyrerelaterede bivirkninger blev der rapporteret nyresvigt, akut nyresvigt og nedsat nyrefunktion hos hhv. 1,9 %, 1,9 % og 0,9 % af de patienter, der fik lesinurad 400 mg monoterapi, og ikke hos nogen af de patienter, der fik placebo. Da forekomsten af alvorlige nyrerelaterede bivirkninger var højere med monoterapi i forhold til kombinationsbehandling med en xanthinoxidasehæmmer bør Zurampic ikke anvendes som monoterapi (se pkt. 4.2 og 5.1).

Patienter med nyresten i anamnesen blev også inkluderet i studierne af 12 måneders varighed med Zurampic i kombination med en xanthinoxidasehæmmer. I disse studier blev nyrestensrelaterede bivirkninger rapporteret (nephrolithiasis var den hyppigste) hos 0,6 % i Zurampic 200 mg-armen, 2,5 % i Zurampic 400 mg-armen og 1,7 % i placebo-armen.

Kardiovaskulær sikkerhed

I de randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier med kombinationsbehandling var forekomsten af patienter med vurderede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*Major Adverse Cardiovascular Events*) (kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi) pr. 100 patient-eksponeringsår: 0,71 (95 % KI 0,23-2,21) for placebo, 0,96 (95 % KI 0,36-2,57) for Zurampic 200 mg og 1,94 (95 % KI 0,97-3,87) for Zurampic 400 mg ved kombination med en xanthinoxidasehæmmer. Det er ikke fastslået, om der er kausal sammenhæng med Zurampic. Alle patienter, der fik en alvorlig kardiovaskulær bivirkning i forbindelse med behandling med Zurampic 200 mg, havde hjertesvigt, apopleksi eller myokardieinfarkt i anamnesen. Post-hoc-analyser i en subgruppe af patienter med en høj kardiovaskulær risiko ved *baseline* (defineret som transitorisk cerebral iskæmi, angina pectoris, hjertesvigt, myokardieinfarkt, perifer vaskulær sygdom og/eller apopleksi) viste, at forekomsten af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*Major Adverse Cardiovascular Events*) var 1/52 for placebo og 4/53 for Zurampic 200 mg ved kombination med en xanthinoxidasehæmmer.

Overfølsomhed

Der er rapporteret sjældne tilfælde af overfølsomhed (fotodermatit, fotosensibilitetsreaktion, allergisk dermatit, pruritus og urticaria) med lesinurad i det kliniske program. Ingen af disse tilfælde var alvorlige eller krævede hospitalsindlæggelse.

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der blev ikke set nogen samlet forskel i sikkerheden ved Zurampic hos patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion (eCrCL 30-89 ml/min) i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering, og symptomerne på overdosering er ikke fastlagt. I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk og understøttende, herunder tilstrækkelig hydrering sikres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod artralgi, midler, der øger urinsyreudskillelsen, ATC-kode: M04AB05

Virkningsmekanisme

Lesinurad er en selektiv urinsyreabsorptionshæmmer, der hæmmer urinsyretransportøren URAT1. URAT1 er ansvarlig for hovedparten af reabsorptionen af filtreret urinsyre fra det renale tubulære lumen. Ved at hæmme URAT1 øger lesinurad urinsyreudskillelsen og nedsætter derfor serumurinsyre (sUA). Lesinurad hæmmer også URAT4, en urinsyretransportør, der er involveret i diuretikainduceret hyperurikæmi.

Når lesinurad kombineres med en xanthinoxidasehæmmer, øges udskillelsen af urinsyre og produktionen af urinsyre nedsættes, hvilket resulterer i større sUA-sænkning. Lesinurad bør kun anvendes i kombination med en xanthinoxidasehæmmer, fordi kombinationen reducerer mængden af urinsyre, der er tilgængelig for udskillelse, og reducerer risikoen for nyrerelaterede bivirkninger.

Farmakodynamisk virkning

Virkning på serumurinsyre og udskillelse af urinsyre i urinen

Hos raske forsøgspersoner reducerede lesinurad 200 mg sUA og øgede renal clearance og fraktionel udskillelse af urinsyre. Gennemsnitlig sUA-reduktion efter administration af Zurampic 200 mg alene var ca. 46 % og 26 % henholdsvis 6 timer og 24 timer efter dosering. Når Zurampic 200 mg blev administreret sammen med en xanthinoxidasehæmmer (febuxostat) blev der observeret yderligere reduktioner i sUA på 25 % og 19 % henholdsvis 6 timer og 24 timer efter dosering.

Virkning på kardiell repolarisering

Lesinurad i doser op til 1.600 mg viste ingen effekt på EKG-parametre (herunder QTc-interval) hos raske forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

3 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske multicenterstudier undersøgte effekten af Zurampic 200 mg og 400 mg én gang dagligt i kombination med en xanthinoxidasehæmmer, allopurinol (CLEAR1 og CLEAR2) eller febuxostat (CRYSTAL) hos 1.537 voksne patienter (13 % af disse patienter var ældre, ≥ 65 år gamle) med hyperurikæmi og urinsyreigt. Alle studier var af 12 måneders varighed, og patienterne fik profylakse mod udbrud af urinsyreigt med colchicin eller NSAID i de første 5 måneder med lesinurad.

Baseret på disse studier anbefales det kun at give Zurampic i en dosis på 200 mg én gang dagligt i kombination med en xanthinoxidasehæmmer (se pkt. 4.2 og 4.4).

Zurampic som tillægsbehandling til allopurinol hos patienter med utilstrækkeligt respons

CLEAR1 og CLEAR2 inkluderede patienter med urinsyreigt, som fik en stabil dosis allopurinol på mindst 300 mg (eller 200 mg ved moderat nedsat nyrefunktion), havde serumurinsyre over 6,5 mg/dl og rapporterede mindst 2 udbrud af urinsyreigt i de foregående 12 måneder. I begge studier havde 61 % af patienterne let eller moderat nedsat nyrefunktion, og 19 % havde tofi ved *baseline*. Patienterne fortsatte med deres allopurinoldosis og blev randomiseret 1:1:1 til at få Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg eller placebo én gang dagligt.

Det primære effektendepunkt i både CLEAR1 og CLEAR2 var andelen af patienter, der nåede et målniveau for serumurinsyre på under 6 mg/dl ved Måned 6. I begge studier var der betydeligt flere patienter, der blev behandlet med Zurampic 200 mg i kombination med allopurinol, som nåede målniveauet for serumurinsyre på under 6 mg/dl ved Måned 6 og ved Måned 12 sammenlignet med patienter, der fik placebo i kombination med allopurinol (se Tabel 2).

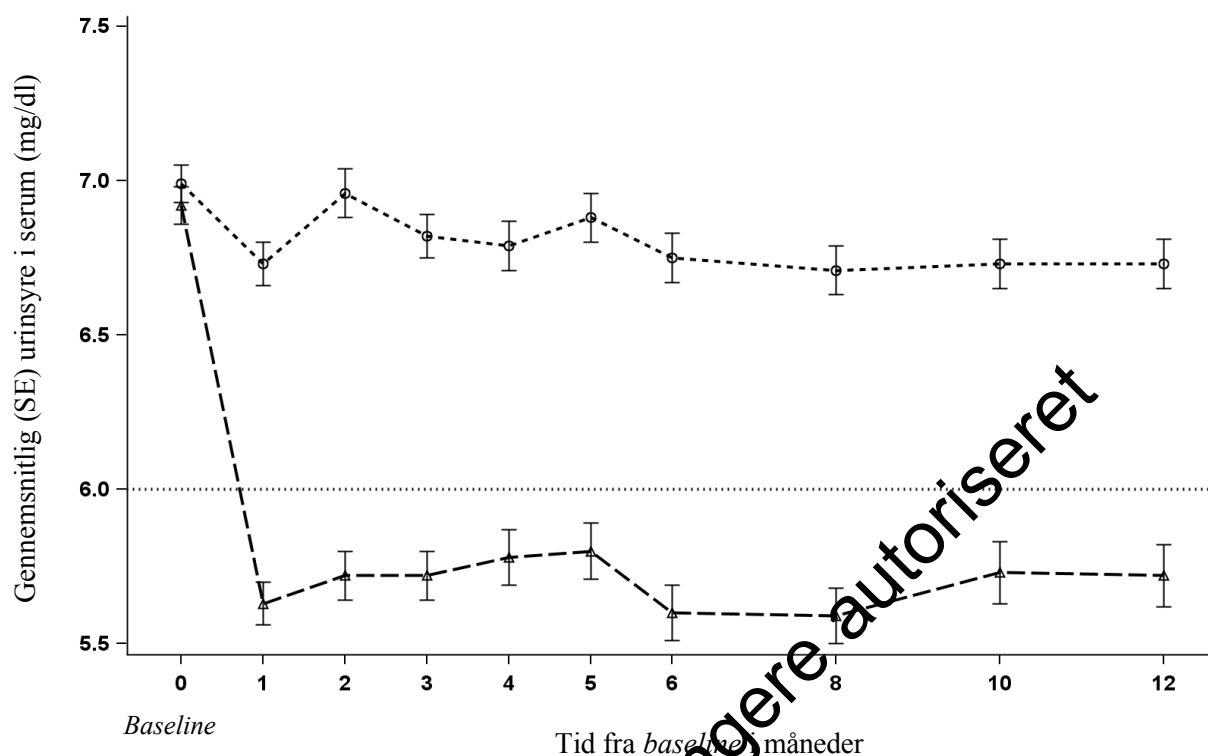
Stabiliteten af det vedligeholdte respons blev demonstreret ved at en større andel af patienter, som fik Zurampic 200 mg i kombination med allopurinol, opnåede målniveauet for serumurinsyre ved hvert besøg 3 måneder i træk (Måned 4, 5 og 6) sammenlignet med patienter, der fik placebo i kombination med allopurinol (se Tabel 2).

Tabel 2 Andel af patienter, som nåede det ønskede målniveau for serumurinsyre (<6 mg/dl) med Zurampic i kombination med allopurinol - Puljede data fra CLEAR1- og CLEAR2-studierne

	Andel af patienter, som opfyldte målet for serumurinsyre (<6,0 mg/dl) N (%)		Forskel i andel (95 % KI)
Tidspunkt	Placebo + allopurinol N=407	Zurampic 200 mg + allopurinol N=405	Zurampic 200 mg vs placebo
Måned 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21-0,32)
Måned 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23-0,36)
Måned 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18-0,31)

Zurampic administreret sammen med allopurinol medførte en øjeblikkelig reduktion i det gennemsnitlige serumurinsyreniveau i sammenligning med placebo. Reduktionen blev opretholdt på langt sigt hos patienter, der fortsatte behandlingen (se Figur 1).

Figur 1 Gennemsnitlige serumurinsyreniveauer i puljede kliniske studier med Zurampic i kombination med allopurinol hos patienter med utilstrækkeligt respons (sUA ≥ 6 mg/dl) på allopurinol alene



Behandlingsgruppe: --o-- Placebo + allopurinol, —△— Zurampic 200mg + allopurinol

I begge studier opnåede en større andel af patienter, som blev behandlet med Zurampic 200 mg i kombination med allopurinol, serumurinsyre under 5 mg/dl ved Måned 6 sammenlignet med placebo i kombination med allopurinol (CLEAR1: 29 % versus 10 %; CLEAR2: 35 % versus 5 %).

Zurampic i kombination med febuxostat ved toføs urinsyreigigt

CRYSTAL inkluderede urinsyreigtpatienter med målbare tofi. Patienterne fik febuxostat 80 mg én gang dagligt i 3 uger og blev derefter randomiseret 1:1:1 til Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg eller placebo én gang dagligt i kombination med febuxostat. 66 % af patienterne havde let eller moderat nedsat nyrefunktion. 86 % af patienterne havde sUA $\geq 5,0$ mg/dl ved *baseline*, hvilket var efter 3 ugers behandling med febuxostat alene.

Zurampic administreret sammen med febuxostat medførte en øjeblikkelig reduktion i det gennemsnitlige serumurinsyreniveau i sammenligning med placebo. Reduktionen blev opretholdt på langt sigt hos patienter, der fortsatte behandlingen

I undergruppen af patienter med *baseline*-sUA $\geq 5,0$ mg/dl efter 3 ugers behandling med febuxostat var der ved alle studiebesøg opnået en signifikant forskel for Zurampic 200 mg i kombination med febuxostat sammenlignet med placebo i kombination med febuxostat (se Tabel 3).

Tabel 3 Andel af patienter med *baseline* sUA $\geq 5,0$ mg/dl, som når det ønskede målniveau for serumurinsyre (< 5 mg/dl) med Zurampic i kombination med febuxostat

	Andel af patienter, som opfyldte målet for serumurinsyre ($< 5,0$ mg/dl) N (%)		Forskel i andel (95 % KI)
Tidspunkt	Placebo + febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg vs placebo
Måned 4, 5, 6	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12-0,42)
Måned 6	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,03-0,38)
Måned 12	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,05-0,39)

Primært endepunkt hos patienter med nedsat nyrefunktion

I overensstemmelse med den samlede population var andelen af patienter med *baseline*-sUA $\geq 5,0$ mg/dl og let til moderat nedsat nyrefunktion (eCrCL 30-89 ml/min), som opnåede det tilsligtede serumurinsyreniveau efter Måned 6, 56 % for Zurampic 200 mg *versus* 39 % for placebo ved administration sammen med allopurinol, og 40 % for Zurampic 200 mg *versus* 26 % for placebo ved administration sammen med febuxostat.

Kliniske resultater - behandlingskrævende udbrud af urinsyreregigt

Forekomsten af behandlingskrævende udbrud af urinsyreregigt var lav og sammenlignelig med placebo i de sidste 6 måneder af de randomiserede studier (efter reponering af urinsyreigtprofylakse) med medianscoren nul. I de ukontrollerede forlængelsesstudier var forekomsten af behandlingskrævende udbrud af urinsyreregigt lav og blev yderligere reduceret hos de 60 % af forsøgspersonerne, som deltog i forlængelsesstudierne og fortsatte behandlingen med Zurampic 200 mg i kombination med allopurinol eller febuxostat i op til et år ekstra.

Kliniske resultater - ophør og reduktion af tophus

I CRYSTAL var andelen af forsøgspersoner, som oplevede fuldstændig resolution (defineret som 100 % resolution af mindst ét target-tophus, og at intet tophus viste progression) på ≥ 1 target-tophus, højere i gruppen, som blev behandlet med Zurampic 200 mg i kombination med febuxostat, sammenlignet med placebo i kombination med febuxostat, selvom forskellen ikke var statistisk signifikant (26 % sammenlignet med 21 %). Efter fortsat behandling i op til 24 måneder med Zurampic 200 mg i kombination med febuxostat steg andelen af forsøgspersoner, som oplevede fuldstændig resolution af mindst ét target-tophus, til 53 %.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Zurampic i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling og forebyggelse af hyperurikæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af lesinurad er ca. 100 %. Lesinurad absorberes hurtigt efter oral administration. Efter administration af en enkelt oral dosis lesinurad enten efter fødeindtagelse eller fastende blev maksimal plasmakoncentration (C_{max}) nået inden for 1 til 4 timer. Lesinurad- C_{max} og AUC steg proportionalt med enkeltdoser fra 5 til 1.200 mg. Efter en enkelt dosis lesinurad på 200 mg i forbindelse med fødeindtagelse var den geometriske middelværdi af C_{max} og AUC henholdsvis 6 µg/ml og 29 µg/t/ml. Fedtindholdet i måltidet havde tilsyneladende ingen indvirkning på lesinurads

farmakokinetik. I kliniske studier blev Zurampic administreret ved samtidig fødeindtagelse, fordi nedsættelsen af serumurinsyre blev forbedret efter fødeindtagelse.

Zurampic administreres som en 50:50-blanding af lesinurad-atropisomerer. Forholdet mellem atropisomer 1- og atropisomer 2-AUC₍₀₋₂₄₎ var 44:56, fordi atropisomer 1 gennemgår mere ekstensiv metabolisering end atropisomer 2, hvorfor atropisomer 1 har lavere plasmaeksponering end atropisomer 2.

Fordeling

Lesinurad bindes i høj grad til plasmaprotein (mere end 98 %), hovedsageligt til albumin. Plasmaproteinbindingen ændres ikke betydeligt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Det gennemsnitlige *steady state*-distributionsvolumen for lesinurad var ca. 20 l efter intravenøs administration. Gennemsnitlige plasma:blod-ratioer for lesinurad-AUC og -C_{max} var ca. 1,8, hvilket indikerer, at radioaktiviteten for størstedelen blev indeholdt i plasma og ikke penetrerede eller fordeltes til de røde blodlegemer i udstrakt grad.

Biotransformation

Lesinurad undergår oxidativ metabolisme hovedsageligt via CYP2C9 til mellemstadiummetabolitten M3c (ikke påvist *in vivo*) og metaboliseres efterfølgende af mEH til metabolitten M4. Der er minimalt bidrag fra CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A til lesinurads metabolisme. Atropisomer 1 metaboliseres i udstrakt grad af CYP2C9, hvorimod atropisomer 2 metaboliseres minimalt af både CYP2C9 og CYP3A4. Det er ikke klart, om eksponeringen for metabolitter i plasma er minimal. Så vidt vides bidrager metabolitterne ikke til lesinurads urinsyresænkende effekt.

Elimination

Renal clearance er 25,6 ml/min (CV=56 %). Lesinurad er i høj grad proteinbundet og renal clearance er høj (i sammenligning med den typiske humane glomerulære filtrationsrate), hvilket indikerer, at aktiv udskillelse spiller en vigtig rolle ved renal udskillelse af lesinurad. Inden for 7 dage efter en enkelt dosis radioaktivt mærket lesinurad blev 63 % af den administrerede radioaktive dosis genfundet i urin og 32 % i fæces. Det meste af den radioaktivitet, der blev genfundet i urin (>60 % af dosis), blev genfundet i de første 24 timer. Uomdannet lesinurad i urin udgjorde ca. 30 % af dosis. Lesinurads eliminationshalveringstid (t_{1/2}) var ca. 5 timer efter en enkelt dosis. Lesinurad akkumuleres ikke efter gentagne doser.

Linearitet/non-linearitet

Efter gentagen dosering af Zurampic én gang dagligt var der ingen tegn på tidsafhængige ændringer i de farmakokinetiske egenskaber, og dosisproportionaliteten var bevaret.

In vitro-vurdering af interaktioner

Lesinurad metaboliseres primært af CYP2C9 og mEH, og i mindre grad af CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A. *In vitro* hæmmer lesinurad CYP2C8, men ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2U4 og mEH. Derudover inducerer lesinurad CYP2B6 og CYP3A via CAR/PXR *in vitro*. Lesinurad hverken hæmmer eller inducerer CYP2C9 og 2C8 *in vivo*, men inducerer CYP3A i let til moderat grad. CYP2B6 er ikke undersøgt *in vivo*.

Lesinurad er substrat for OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1. *In vitro* hæmmer lesinurad OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 og OCT1 ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. *In vivo*-aktiviteten af OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1 blev imidlertid ikke påvirket af lesinurad. Lesinurad hæmmer ikke P-glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 eller MATE2-K *in vitro*.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Den populationsfarmakokinetiske analyse af kliniske data hos patienter med urinsyregigt behandlet i op til 12 måneder estimerede stigning i lesinuradeksponeringen på ca. 12 %, 31 % og 65 % hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Efter administration af en enkelt dosis lesinurad til personer med nedsat nyrefunktion var henholdsvis lesinurad- $C_{\max}$ og -AUC 36 % og 30 % højere (200 mg) hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eCrCL 60-89 ml/min), 20 % og 73 % højere (200 mg) og 3 % og 50 % højere (400 mg) hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eCrCL 30-59 ml/min) og 13 % højere og 113 % højere (400 mg) hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eCrCL <30 ml/min), sammenlignet med personer med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af en enkelt dosis lesinurad 400 mg til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) var lesinurad- $C_{\max}$ sammenlignelig med $C_{\max}$ hos personer med normal leverfunktion, og lesinurad-AUC var henholdsvis 7 % og 33 % højere end AUC hos personer med normal leverfunktion. Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Langsomme CYP2C9-omsættere

Omtrent halvdelen af en oral dosis lesinurad elimineres via CYP2C9-metabolisme. Effekten af CYP2C9-genotyper på lesinurads farmakokinetik blev undersøgt hos 8 raske forsøgs personer og hos 59 patienter med urinsyreigt efter daglig dosering af lesinurad, der varierede fra 200 mg til 600 mg, uden eller med samtidig administration af en xanthinoxidasehæmmer. Ved en dosis på 400 mg og sammenlignet med ekstensive CYP2C9-omsættere (CYP2C9 *1/*1 [N=4]) blev der observeret højere lesinuradeksponering hos intermediære CYP2C9-omsættere (CYP2C9 *1/*3 [N=4], ca. 22 % stigning i AUC) og hos langsomme CYP2C9-omsættere (CYP2C9 *3/*3 [N=1]), ca. 111 % stigning i AUC) ledsaget af højere renal udskillelse af lesinurad. De individuelle værdier lå imidlertid pænt inden for det interval, der blev observeret for ekstensive omsættere.

Zurampic bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som på baggrund af tidligere tilfælde eller erfaring med andre CYP2C9-substrater vides at være eller mistænkes at være langsomme CYP2C9-omsættere (se pkt. 4.4).

Andre særlige populationer

Med udgangspunkt i en populationsfarmakokinetisk analyse har alder, køn, race og etnicitet ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på lesinurads farmakokinetik. På baggrund af farmakokinetiske modelsimulationer forudsiges patienter med moderat nedsat nyrefunktion og reduceret CYP2C9-aktivitet (samtidig administration af en CYP2C9-hæmmer eller hos en langsom CYP2C9-omsætter) at have en stigning i AUC på ca. 200 % sammenlignet med en person med normal nyrefunktion og ikke-nedsat CYP2C9-aktivitet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitetspotentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

hypromellose
mikrokrystallinsk cellulose
lactosemonohydrat
crospovidon type A
magnesiumstearat

Tabletovertræk

hypromellose
titandioxid
triacetin
Indigocarmin
Brilliant Blue FCF

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar (PVC/PVDC/Aluminium) blister med 10 eller 14 (kalenderblister) tabletter.
Pakningsstørrelser a 10, 28, 30, 98 i ikke-perforerede blistere.
Pakningsstørrelse a 100 x 1 filmoverttrukket tablet i perforerede enkelt-dosisblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland
Tlf.: +49-241-569-0

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1080/001 10 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1080/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1080/003 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1080/004 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1080/005 100x1 filmovertrukne tabletter (enkelt-dosis)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. februar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

DD/MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILBLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring (PASS): Med det formål at undersøge den kardiovaskulære risiko i forbindelse med eksponering for lesinurad, hovedsageligt hos patienter med kardiovaskulære sygdomme i anamnesen, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et prospektivt observationsstudie i overensstemmelse med	2. kvartal 2019

en aftalt protokol.	
---------------------	--

BILAG III

ETIKETTERING OG INKLÆGGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zurampic 200 mg filmovertrukne tabletter
lesinurad

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lesinurad

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1080/001 10 filmovertukne tabletter
EU/1/15/1080/002 28 filmovertukne tabletter
EU/1/15/1080/003 30 filmovertukne tabletter
EU/1/15/1080/004 98 filmovertukne tabletter
EU/1/15/1080/005 100x1 filmovertukne tabletter (enkeltdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtig medicin

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

zurampic 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER IKKE-PERFORERET (10 TABLETTER)****BLISTER PERFORERET ENKELTDOSIS****KALENDERBLISTER (14 TABLETTER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zurampic 200 mg tabletter
lesinurad

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til patienten

Zurampic 200 mg filmovertrukne tabletter lesinurad

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zurampic
3. Sådan skal du tage Zurampic
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zurampic indeholder det aktive stof lesinurad og anvendes til behandling af urinsyreigt hos voksne patienter, idet det nedsætter indholdet af urinsyre i blodet. Zurampic skal tages sammen med allopurinol eller febuxostat, som er lægemidler, der kaldes xanthinoxidasehæmmere, og som også nedsætter mængden af urinsyre i blodet.

Lægen vil udskrive Zurampic, hvis din nuværende medicin ikke kan kontrollere din urinsyreigt. Du skal bruge Zurampic sammen med enten allopurinol eller febuxostat.

Sådan virker Zurampic

Urinsyreigt er en type feddegigt, der skyldes en ophobning af uratkrystaller omkring leddene. Zurampic stopper denne ophobning ved at sænke mængden af urinsyre i blodet og kan muligvis forebygge yderligere fedskeer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zurampic

Tag ikke Zurampic:

- hvis du er allergisk over for lesinurad eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zurampic (angivet i punkt 6).
- hvis du har "tumorlysesyndrom" – en hurtig nedbrydelse af cancerceller, der kan forårsage højt niveau af urinsyre.
- hvis du har Lesch-Nyhans syndrom – en sjælden arvelig sygdom, der starter i barndommen, hvor der er for meget urinsyre i blodet.
- hvis dine nyrer virker meget dårligt, eller hvis du har nyresygdom i slutstadiet
- hvis du har gennemgået en nyretransplantation
- hvis du er i dialyse

Du må ikke tage Zurampic, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zurampic, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zurampic.

Hold øje med bivirkninger

Zurampic kan forårsage alvorlige nyreproblemer (se punkt 4), som kan forekomme hyppigere, hvis Zurampic tages alene (se punkt 3). Lægen kan bede om, at du får taget nogle prøver for at se, hvordan dine nyrer virker.

Fortæl det til lægen, før du tager Zurampic, hvis du har eller har haft hjertesvigt eller andre hjerteproblemer.

Hvis din urinsyregigt bliver værre

Nogle mennesker kan få flere anfald af urinsyregigt (udbrud af urinsyregigt), når de begynder at tage Zurampic og i de første uger eller måneder af behandlingen. Hvis dette sker, skal du blive ved med at tage Zurampic og tale med din læge eller apotekspersonalet. Medicinen virker stadig og nedsætter indholdet af urinsyre. Hvis du bliver ved med at tage Zurampic, sådan som lægen har forklaret dig, vil dine anfald af urinsyregigt med tiden komme sjældnere.

Din læge kan give dig anden medicin, såsom colchicin og nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Du får dem som hjælp til at forebygge eller behandle dine symptomer på anfald af urinsyregigt (en pludselig eller stærk smerte og hævelse i et led). Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal tage disse andre lægemidler.

Prøver og undersøgelser

Før og under behandlingen med Zurampic vil lægen undersøge, hvor godt dine nyrer virker. Lægen kan overveje at stoppe behandlingen med Zurampic, hvis dine blodprøver viser ændringer i, hvordan dine nyrer virker (stigning i kreatinin i blodet) eller hvis du får symptomer på nyreproblemer. Lægen kan fortælle dig, at du skal starte behandlingen med Zurampic igen, når din nyrefunktion er blevet bedre.

Børn og unge

Zurampic anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Zurampic

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes, at Zurampic kan påvirke den måde, hvorpå anden medicin virker. Anden medicin kan også påvirke den måde, hvorpå Zurampic virker.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af følgende lægemidler, da de kan interagere med Zurampic, og lægen har brug for at vide det:

- acetylsalicylsyre - mod feber og smerter - i doser over 325 mg pr. dag
- medicin til behandling af forhøjet blodtryk, fx amlodipin
- medicin til behandling af forhøjet kolesterol, fx simvastatin
- fluconazol – til behandling af svampeinfektioner
- amiodaron – til behandling af problemer med hjerterytmen
- valproinsyre, valpromid eller carbamazepin - til behandling af kramper, humørforstyrrelser og til at forebygge migræne
- sildenafil – til behandling af impotens (erektile dysfunktion)
- præventionsmidler – bruges til at forhindre graviditet, herunder orale præventionsmidler (såsom p-piller), injektionsvæsker, plastre og implantater
- rifampin – til behandling af tuberkulose
- warfarin - til forebyggelse og behandling af blodpropper i ben, lunger, hjerne og hjerte.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Zurampic.

Graviditet og amning

Du skal undgå at tage Zurampic under graviditet, og hvis du ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zurampic forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

Zurampic indeholder lactose

Zurampic tabletter indeholder lactose (en type sukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Zurampic

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du skal altid tage Zurampic sammen med din morgendosis af enten allopurinol eller febuxostat. Hvis du ikke følger disse anvisninger, kan du øge risikoen for problemer med nyrerne (se punkt 4).

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis er 1 tablet på 200 mg én gang dagligt om morgenen. Du må ikke tage mere end én (1) tablet Zurampic om dagen.

Sådan tager du denne medicin

- tag den om morgenen med mad og vand.
- tag Zurampic samtidig med din morgendosis af xanthinoxidasehæmmer – allopurinol eller febuxostat. Hvis du tager Zurampic alene, kan du have en større risiko for at få nyreproblemer
- drik masser af vand i løbet af dagen. To liter er en god mængde at drikke.

Hvis du stopper med at tage din xanthinoxidasehæmmer, skal du også stoppe med at tage Zurampic. Zurampic må aldrig tages uden en xanthinoxidasehæmmer. Hvis du ikke følger disse anvisninger, kan du øge risikoen for problemer med nyrerne.

Hvis du har taget for mange Zurampic

Kontakt lægen eller nærmeste skadestue, hvis du har taget mere af denne medicin, end du skal.

Hvis du har glemt at tage Zurampic

Hvis du glemmer at tage en Zurampic-dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Vent og tag din næste dosis af Zurampic med din næste morgendosis af allopurinol eller febuxostat. Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på, hvornår du skal tage din næste dosis.

Hvis du holder op med at tage Zurampic

Du må ikke stoppe med at tage Zurampic, uden at din læge har rådgivet dig. Det gælder også, selv om du får det bedre.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger – Ikke almindelige – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
Stop med at tage Zurampic og gå straks til lægen, hvis du får nogen af følgende bivirkninger, da de kan være tegn på nyreproblemer – du kan have brug for lægehjælp omgående:

- smerter i siden (under dine ribben og over dit hofteben),
- kvalme, opkastning,
- ændringer i vandladning eller besvær med at lade vandet,
- træthed, utilpashed eller appetitløshed.

Andre bivirkninger omfatter:

Almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- influenza,
- hovedpine,
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet - kan ses i prøver,
- halsbrand (sure opstød).

Ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- nyresten,
- dehydrering (tab af for meget væske fra kroppen).

Sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- hudreaktioner, herunder rødme, kløende hud, udslæt med hævelse (nældefeber) og udslæt på huden ved udsættelse for solskin.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen eller blisterfolien efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zurampic indeholder:

- Aktivt stof: lesinurad
- én Zurampic 200 mg fillovertrukket tablet (tablet) indeholder 200 mg lesinurad
- Øvrige indholdsstoffer:
- tabletkerne: hypromellose, mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat (se punkt 2), crospovidon, magnesiumstearat
- fillovertræk: hypromellose, titandioxid, triacetin, indigocarmin, brilliant blue FCF.

Udseende og pakningsstørrelser

Zurampic 200 mg: en blå, oval filmoverttrukket tablet, der måler 5,7 x 12,9 mm, præget med "LES200" på den ene side.

Zurampic 200 mg tabletter fås i klare blisterpakninger i pakningsstørrelser på 10, 28, 30 eller 98 ikke-perforerede blisterpakninger og 100 x 1 perforerede enkeltdosisblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland
Tlf.: +49-241-569-0

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.