

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zurampic 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lesinurad.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 52,92 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ovale, 5,7 x 12,9 mm, blaue Tabletten.

Auf der einen Seite der Tabletten ist „LES200“ eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zurampic ist in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor angezeigt bei Erwachsenen für die begleitende Behandlung einer Hyperurikämie bei Gicht-Patienten (mit oder ohne Tophi), die den Harnsäurezielwert im Serum mit einer adäquaten Dosis eines Xanthin-Oxidase-Inhibitors allein nicht erreicht haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Zurampic beträgt 200 mg einmal täglich morgens. Dies entspricht auch der Höchstdosis (siehe Abschnitt 4.4).

Zurampic-Tabletten müssen gemeinsam mit der morgendlichen Dosis eines Xanthin-Oxidase-Inhibitors, d. h. Allopurinol oder Febuxostat, eingenommen werden. Die empfohlene Minimaldosis Allopurinol beträgt 300 mg oder 200 mg bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCL] von 30-59 ml/min). Wenn die Behandlung mit dem Xanthin-Oxidase-Inhibitor unterbrochen wird, muss die Behandlung mit Zurampic ebenfalls unterbrochen werden.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass eine Nichtbeachtung dieser Anweisungen das Risiko für das Auftreten renaler Ereignisse erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten dazu angehalten werden, ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen (z. B. 2 Liter Flüssigkeit pro Tag).

Der Harnsäure-Zielwert im Serum beträgt weniger als 6 mg/dl (360 µmol/l). Bei Patienten mit Tophi oder anhaltenden Beschwerden liegt der Zielwert unter 5 mg/dl (300 µmol/l). Die Überprüfung des Harnsäure-Zielwertes im Serum kann frühestens 4 Wochen nach Beginn der Zurampic-Behandlung erfolgen.

Es wird eine Gichtanfall-Prophylaxe mit Colchicin oder einem nichtsteroidalen, entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) über einen Zeitraum von mindestens 5 Monaten zu Beginn der Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Es ist keine altersbedingte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Allerdings sind bei älteren Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion wahrscheinlicher (siehe Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei sehr alten Patienten (≥75 Jahre) vor (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zurampic darf nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL unter 30 ml/min), terminaler Niereninsuffizienz oder bei dialysepflichtigen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Aufgrund des Wirkmechanismus ist Lesinurad bei diesen Patienten möglicherweise nicht wirksam (siehe Abschnitt 5.1). Eine Behandlung mit Zurampic darf nicht bei nierentransplantierten Patienten initiiert werden.

Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (CrCL von 30-89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3, 5.1 und 5.2). Zurampic sollte bei Patienten mit einer CrCL von 30 ml/min bis unter 45 ml/min mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zurampic wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht, daher können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zurampic bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zurampic sollte morgens mit einer Mahlzeit und Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einem Tumorlyse-Syndrom oder Lesch-Nyhan-Syndrom.

Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCL unter 30 ml/min), terminaler Niereninsuffizienz, nierentransplantierte oder dialysepflichtige Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Renale Nebenwirkungen

Die Behandlung mit 200 mg Lesinurad in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor ging mit einem vermehrten Auftreten erhöhter Serumkreatinin-Werte einher, die mit einer gesteigerten renalen Harnsäureausscheidung zusammenhängen. Nach Einleitung der Therapie mit Zurampic können Nebenwirkungen in Bezug auf die Nierenfunktion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Ein vermehrtes Auftreten von erhöhten Serumkreatinin-Werten und renalen Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Nebenwirkungen, wurde beobachtet, wenn 400 mg Lesinurad allein oder in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor angewendet wurde, wobei die Inzidenz bei einer Monotherapie mit Zurampic am höchsten war. Zurampic darf nicht als Monotherapie und in Dosierungen oberhalb der empfohlenen Dosis angewendet werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Zurampic bei Patienten mit einer geschätzten CrCL ($eCrCL$) unter 45 ml/min vor; daher sollte Zurampic bei Patienten mit einer CrCL von 30 ml/min bis unter 45 ml/min mit Vorsicht angewendet werden.

Die Nierenfunktion sollte vor Beginn einer Therapie mit Zurampic untersucht und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, z. B. 4-mal jährlich, basierend auf klinischen Gesichtspunkten wie Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn, Volumenmangel, Begleiterkrankungen oder Begleitmedikation. Patienten, bei denen die Serumkreatinin-Erhöhung mehr als das 1,5-Fache des Wertes vor der Behandlung beträgt, sollten engmaschig kontrolliert werden. Die Behandlung mit Zurampic sollte unterbrochen werden, wenn das Serumkreatinin um mehr als das 2-Fache gegenüber dem Wert vor der Behandlung erhöht ist oder im Falle eines absoluten Serumkreatinin-Wertes von mehr als 4,0 mg/dl. Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die von Symptomen berichten, die auf eine akute Harnsäure-Nephropathie hindeuten, einschließlich Flankenschmerz, Übelkeit oder Erbrechen, und der Serumkreatinin-Wert muss unverzüglich gemessen werden. Ohne eine andere Erklärung für die auffälligen Serumkreatinin-Werte sollte die Behandlung mit Zurampic nicht wieder aufgenommen werden.

Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen

Zurampic wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz *New York Heart Association* (NYHA) Klasse III oder IV, unkontrolliertem Bluthochdruck oder mit einem vor Kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder einer tiefen Venenthrombose innerhalb der letzten 12 Monate, nicht empfohlen. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in einem stabilen Zustand muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis für jeden einzelnen Patienten laufend bewertet werden, unter Berücksichtigung der Vorteile einer Senkung der Uratwerte gegenüber einer möglichen Zunahme des kardialen Risikos (siehe Abschnitt 4.8).

Akute Gichtanfälle

Nach Beginn der Therapie mit Zurampic, können Gichtanfälle auftreten. Dies beruht auf einer Senkung des Serum-Harnsäure-Spiegels, die zu einer Mobilisierung von Urat aus Gewebedepots führt. Zu Beginn der Zurampic-Therapie wird eine Gichtanfallprophylaxe mit Colchicin oder einem NSAR über einen Zeitraum von mindestens 5 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Zurampic muss wegen eines Gichtanfalls nicht abgesetzt werden. Der Gichtanfall sollte begleitend und auf den einzelnen Patienten abgestimmt behandelt werden. Eine dauerhafte Behandlung mit Zurampic senkt die Häufigkeit von Gichtanfällen.

Auswirkungen des CYP2C9-Genotyps

Patienten, die als langsame CYP2C9-Metabolisierer bekannt sind, sollten mit Vorsicht behandelt werden, da das potenzielle Risiko für Nebenwirkungen in Bezug auf die Nieren erhöht sein kann (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Substrate

Lesinurad ist ein schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktor (siehe Abschnitt 4.5). Mit einem induzierenden Effekt von Lesinurad sollte nach 2 bis 3 Wochen einer kontinuierlichen gleichzeitigen Anwendung von Zurampic gerechnet werden. Eine zusätzliche Kontrolle der Blutfette und des Blutdrucks wird bei Patienten empfohlen, die sensitive CYP3A-Substrate einnehmen wie lipidsenkende Arzneimittel (wie Lovastatin oder Simvastatin) oder blutdrucksenkende Arzneimittel (wie Amlodipin, Felodipin oder Nisoldipin), da deren Wirksamkeit herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Hormonelle Kontrazeptiva

Hormonelle Kontrazeptiva, einschließlich oraler, injizierbarer, transdormaler und implantierbarer Darreichungsformen, sind bei gleichzeitiger Behandlung mit Lesinurad möglicherweise nicht mehr zuverlässig. Bei Einnahme von Zurampic sollten Frauen im gebärfähigen Alter zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen, und sich nicht allein auf hormonelle Verhütungsmethoden verlassen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.6).

Sehr alte Patienten (>75 Jahre)

Therapeutische Erfahrungen bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Zurampic ist Vorsicht geboten.

Sekundäre Hyperurikämie

Es wurden keine Studien mit Patienten mit einer sekundären Hyperurikämie durchgeführt (einschließlich organtransplantierte Patienten).

Lactoseintoleranz

Zurampic enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Salicylate

Salicylate in Dosierungen über 325 mg pro Tag können die harnsäuresenkende Aktivität von Lesinurad im Serum verringern und sollten nicht zusammen mit Zurampic angewendet werden. Eine gleichbleibende Senkung der Serum-Harnsäure wurde bei Patienten beobachtet, die in Placebo-kontrollierten klinischen Studien niedrig dosierte Acetylsalicylsäure in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat erhielten. Es gelten keine Einschränkungen für Salicylat-Dosen von 325 mg pro Tag oder weniger (d. h. zur kardiovaskulären Protektion).

Thiaziddiuretika

Eine gleichbleibende Senkung der Serum-Harnsäure wurde bei Patienten beobachtet, die in Placebo-kontrollierten klinischen Studien Thiaziddiuretika in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat erhielten.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkung von Lesinurad auf andere Arzneimittel

CYP3A-Substrate

Eine leichte bis mäßige CYP3A-Induktion durch Lesinurad kann zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen, die sensitive CYP3A-Substrate sind. In Studien zu Wechselwirkungen an gesunden Probanden mit Zurampic und CYP3A-Substraten verringerte Lesinurad die Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Amlodipin. Es könnten Wechselwirkungen zwischen HMG-CoA-Reduktasehemmern, die sensitive CYP3A-Substrate

sind, mit Lesinurad bestehen. In pivotalen klinischen Studien war bei einem größeren Anteil von Patienten unter lipid- oder blutdrucksenkenden Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate waren, bei einer Behandlung mit Zurampic 200 mg in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor eine Umstellung der begleitend angewendeten Arzneimittel erforderlich als bei Patienten unter Placebo in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor (35 % im Vergleich zu 28 %). Die Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von begleitend eingenommenen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sollte berücksichtigt und deren Wirksamkeit (z. B. Blutdruck und Cholesterinwerte) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin

In einer Studie zu Wechselwirkungen an gesunden Probanden, die mehrere 400 mg Dosen Zurampic und eine Einzeldosis Warfarin (25 mg) erhielten, führte Lesinurad zu einer Verringerung der Exposition von *R*-Warfarin (weniger aktives Enantiomer). Die Exposition von *S*-Warfarin (aktiveres Enantiomer) blieb unverändert. Außerdem führte Lesinurad zu einer Senkung der INR (*International Normalised Ratio*) und des Quick-Wertes um 6–8 %. Die INR-Werte sollten gemäß des Standard-Überwachungszeitplans überprüft werden und es sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

Lesinurad ist ein leichter bis mäßiger CYP3A-Induktor und könnte daher zu einer Verringerung der Plasmakonzentration einiger hormoneller Kontrazeptiva führen und somit deren empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

CYP2B6 Substrate

Basierend auf *in vitro* Daten könnte Lesinurad ein schwacher CYP2B6-Induktor sein, allerdings wurde diese Wechselwirkung klinisch nicht untersucht. Daher wird empfohlen, dass Patienten auf eine reduzierte Wirksamkeit von CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion, Efavirenz) bei einer gleichzeitigen Gabe von Zurampic überwacht werden.

Basierend auf den Ergebnissen von Studien zu Wechselwirkungen an gesunden Probanden oder Gichtpatienten weist Zurampic keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit NSAR (Naproxen und Indometacin), Colchicin, Repaglinid, Tobutamid, Febuxostat oder Allopurinol auf. Zurampic führte zu einer leichten Verringerung der Exposition des Hauptmetaboliten von Allopurinol (einem URAT1-Substrat). Die harnsäuresenkende Wirkung der Kombination mit Allopurinol war jedoch signifikant höher als unter einem der Wirkstoffe alleine.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Lesinurad

CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren

Bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C9-Inhibitoren erhöht sich die Lesinurad-Exposition. Fluconazol, ein moderater CYP2C9-Inhibitor, erhöhte die AUC (56 %) und C_{max} (38 %) von Lesinurad sowie die unverändert ausgeschiedene Lesinurad-Menge im Urin. Für andere moderate CYP2C9-Inhibitoren, z. B. Amiodaron, würden ähnlich stark ausgeprägte Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lesinurad angenommen. Zurampic sollte daher mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die mäßige CYP2C9-Inhibitoren einnehmen. Eine Verringerung der Lesinurad-Exposition ist bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C9-Induktoren (z. B. Carbamazepin, einem moderaten CYP2C9-Induktor) zu erwarten. Eine Überwachung auf eine verminderte Wirksamkeit ist bei gleichzeitiger Gabe von Zurampic mit einem CYP2C9-Induktor angezeigt.

Rifampicin

Rifampicin, ein Inhibitor von OATPs und ein Induktor von CYP2C9, verminderte die Lesinurad-Exposition und verringerte leicht die unverändert im Urin ausgeschiedene Lesinurad-Menge ohne klinisch relevanten Effekt. Dass keine Wechselwirkung beobachtet wurde, könnte auf die Kombination der Induktion von CYP2C9 und Inhibition von OATP1B1 und 1B3 zurückzuführen sein.

Epoxidhydrolase-Inhibitoren

Inhibitoren der mikrosomalen Epoxidhydrolase (mEH, z. B. Valproinsäure, Valpromid) könnten sich auf den Lesinurad-Metabolismus auswirken. Zurampic sollte nicht zusammen mit mEH-Inhibitoren angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Lesinurad bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Zurampic während der Schwangerschaft vermieden werden. Bei Einnahme von Zurampic sollten Frauen im gebärfähigen Alter sich nicht allein auf hormonelle Verhütungsmethoden verlassen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Stillzeit

Verfügbare Daten zu pharmakodynamischen/toxikologischen Untersuchungen an Ratten zeigten einen Übergang von Lesinurad in die Muttermilch. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte Zurampic nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Lesinurad auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Bei Ratten wurden unter Lesinurad keine Auswirkungen auf Paarung oder Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lesinurad hat keine oder vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Zurampic 200 mg wurde in klinischen Phase-3-Studien zur Kombinationstherapie (einschließlich Verlängerungsstudien) untersucht. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen während der Behandlung mit Zurampic 200 mg waren Grippe, gastroösophageale Refluxkrankheit, Kopfschmerzen und erhöhte Kreatininspiegel im Blut. Die schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen Niereninsuffizienz, Nierenfunktionsstörung und Nephrolithiasis traten gelegentlich auf (weniger als 1 von 100 Patienten, siehe Tabelle 1). In klinischen Studien waren die meisten Nebenwirkungen von leichter oder mäßiger Intensität und bildeten sich bei fortgesetzter Behandlung mit Zurampic wieder zurück. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Behandlungsabbruch von Zurampic führte, waren erhöhte Kreatininspiegel im Blut (0,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden gemäß Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien werden gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgelistet, die in klinischen Studien bei Patienten unter Zurampic 200 mg einmal täglich in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor (Allopurinol oder Febuxostat) festgestellt wurden.

Tabelle 1 Unerwünschte Reaktionen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Grippe		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeit*
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Exsikkose	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	gastroösophageale Refluxkrankheit		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Niereninsuffizienz** Nierenfunktionsstörung Nephrolithiasis	
<i>Untersuchungen</i>	erhöhte Kreatininspiegel im Blut		

* Photodermatose, Photosensibilitätsreaktion, allergische Dermatitis, Pruritus und Urtikaria.

**Einschließlich der bevorzugten Bezeichnungen: Niereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, und akute Niereninsuffizienz.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Renale Nebenwirkungen

Zurampic führt zu einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung im Urin, die zu einem vorübergehenden Kreatininanstieg im Serum, renalen Nebenwirkungen sowie Nierensteinen führen kann. Obwohl auch andere Dosierungen untersucht wurden, beträgt die empfohlene Dosis Zurampic 200 mg einmal täglich in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor.

In drei 12-monatigen, placebokontrollierten Studien mit Zurampic in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor im Vergleich zu einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor alleine (Placebo), kam es bei 3,9 % der Patienten unter Zurampic 200 mg, 10,0 % der Patienten unter 400 mg Lesinurad und 2,3 % der Patienten mit Placebo zu einem Kreatininanstieg im Serum um das 1,5- bis 2-Fache im Vergleich zum Ausgangswert. Bei 1,8 % der Patienten unter Zurampic 200 mg, 6,7 % der Patienten unter 400 mg Lesinurad und 0 % der Patienten mit Placebo kam es zu einem Kreatininanstieg im Serum um mindestens das 2-Fache im Vergleich zum Ausgangswert. Die Kreatininerhöhungen im Serum bildeten sich in der Regel ohne Behandlungsunterbrechung zurück. Renale Nebenwirkungen wurden bei 5,7 % der Patienten unter Zurampic 200 mg, 11,8 % der Patienten unter 400 mg Lesinurad und 4,5 % der Placebo-Patienten berichtet und führten bei jeweils 1,2 %, 3,3 % bzw. 1 % der Patienten zu einem Behandlungsabbruch (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigste renale Nebenwirkung war ein erhöhter Kreatininspiegel im Blut (bei 4,3 % unter Zurampic 200 mg, 7,8 % unter 400 mg Lesinurad im Vergleich zu 2,3 % unter Placebo). Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion war die Inzidenz renaler Nebenwirkungen in allen Behandlungsgruppen ähnlich hoch: Zurampic 200 mg

(12,7 %), 400 mg Lesinurad (16,3 %) und Placebo (13,3 %). Schwerwiegende renale Nebenwirkungen, z. B. akutes Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung, wurden bei Patienten unter 400 mg Lesinurad (1 %) und Placebo (0,4 %) berichtet, aber bei keinem Patienten unter Lesinurad 200 mg. Unter Mitberücksichtigung der Ergebnisse aus Langzeitverlängerungsstudien zur Kombinationsbehandlung betrug die Inzidenz schwerwiegender renaler Nebenwirkungen (einschließlich akutes Nierenversagen) pro Exposition über 100 Patientenjahre jeweils 0,4 und 1,4 unter Zurampic 200 mg bzw. 400 mg Lesinurad in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Daten der langfristigen Verlängerungsstudien bis zu 24 Monaten zeigten ein vergleichbares Sicherheitsprofil in Bezug auf die Nierenfunktion wie das in den placebokontrollierten Studien beobachtete.

In einer 6-monatigen, doppelblinden, placebokontrollierten Monotherapiestudie mit Zurampic wurden bei jeweils 17,8 % und 4,7 % der Patienten unter 400 mg Lesinurad alleine und bei keinem Patienten mit Placebo renale Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende renale Nebenwirkungen (einschließlich akutes Nierenversagen) berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Zu schwerwiegenden renalen Nebenwirkungen gehörten Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung, die bei jeweils 1,9 %, 1,9 % bzw. 0,9 % der Patienten unter der Monotherapie mit 400 mg Lesinurad sowie bei keinem der Patienten unter Placebo auftraten. Da das Auftreten von schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen bei einer Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor erhöht war, sollte Zurampic nicht als Monotherapie angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Patienten mit Nierensteinen in der Vorgeschichte durften in die 12-monatigen Studien zu Zurampic in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor aufgenommen werden. In diesen Studien wurden Nebenwirkungen in Bezug auf Nierensteine (die häufigste Nebenwirkung war Nephrolithiasis) bei Patienten unter Zurampic 200 mg (0,6 %), unter 400 mg Lesinurad (2,5 %) und unter Placebo (1,7 %) berichtet.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie betrug die jeweilige Inzidenz schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskuläre Todesfälle, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) pro 100 Patientenjahre Exposition: 0,71 (95%-KI 0,23; 2,21) für Placebo, 0,96 (95%-KI 0,36; 2,57) für Zurampic 200 mg und 1,94 (95%-KI 0,97; 3,87) für 400 mg Lesinurad in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor. Ein kausaler Zusammenhang mit Zurampic wurde nicht hergestellt. Alle Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, die mit Zurampic 200 mg behandelt wurden, wiesen in der Vorgeschichte Herzversagen, Schlaganfall oder Myokardinfarkt auf. Nachträgliche Analysen in einer Untergruppe von Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko vor Behandlungsbeginn (definiert als transitorische ischämische Attacke, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, periphere Verschlusskrankheit und/oder Schlaganfall) zeigten, dass die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse 1/52 für Placebo und 4/53 für Zurampic 200 mg in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor betrug.

Überempfindlichkeit

Selten wurden Fälle von Überempfindlichkeit (Photodermatose, Photosensibilitätsreaktion, allergische Dermatitis, Pruritus und Urtikaria) gegen Lesinurad im Rahmen des klinischen Programms berichtet. Keiner von diesen war schwerwiegend oder bedurfte der Hospitalisierung.

Andere besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (eCRCL 30–89 ml/min) wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit von Zurampic festgestellt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung, und die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Im Falle einer Überdosis ist für eine symptomatische und unterstützende Behandlung zu sorgen, einschließlich einer angemessenen Flüssigkeitszufuhr.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikosurika
ATC-Code: M04AB05

Wirkmechanismus

Lesinurad ist ein selektiver Hemmer der Harnsäure-Rückresorption, der den Harnsäure-Transporter URAT1 hemmt. URAT1 ist für den Großteil der Rückresorption von gefilterter Harnsäure aus den Tubuluszellen verantwortlich. Durch die Hemmung von URAT1 erhöht Lesinurad die Harnsäureausscheidung und verringert somit den Harnsäurespiegel im Serum. Lesinurad hemmt außerdem OAT4, einen Harnsäuretransporter, der an der Cholesterolkalzi-induzierten Hyperurikämie beteiligt ist.

In Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor erhöht Lesinurad die Harnsäureausscheidung und vermindert die Harnsäureproduktion, wodurch eine stärkere Senkung des Harnsäurespiegels im Blut erreicht wird. Lesinurad sollte nur in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor angewendet werden, da durch die Kombinationstherapie die Menge der auszuschleissenden Harnsäure reduziert und somit das Risiko für renale Nebenwirkungen verringert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Auswirkungen auf Harnsäurespiegel im Serum und Harnsäureausscheidung im Urin

Bei gesunden Probanden senkte Lesinurad den Harnsäurespiegel im Serum und erhöhte die renale Clearance und fraktionierte Ausscheidung von Harnsäure. Die mittlere Harnsäuresenkung im Serum nach einer Behandlung mit Zurampic 200 mg allein lag nach 6 Stunden bei etwa 46 % bzw. nach 24 Stunden bei etwa 26 %. Wenn Zurampic 200 mg zusätzlich zu einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor (z. B. Febuxostat) gegeben wurde, wurde nach 6 Stunden eine zusätzliche Harnsäuresenkung im Serum von 26 % bzw. nach 24 Stunden von 19 % beobachtet.

Auswirkungen auf die kardiale Repolarisation

Bei gesunden Probanden wirkte sich Lesinurad in einer Dosis bis zu 1600 mg nicht auf EKG-Parameter aus (einschließlich QTc-Intervall).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Zurampic 200 mg und 400 mg Lesinurad einmal täglich wurde in 3 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit 1.537 erwachsenen Patienten (von denen 13 % ältere Patienten ≥ 65 Jahre waren) mit Hyperurikämie und Gicht in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor Allopurinol (CLEAR1 und CLEAR2) bzw. Febuxostat (CRYSTAL) untersucht. Die Studiendauer betrug bei allen Studien 12 Monate. Während der ersten 5 Monate der Behandlung mit Lesinurad erhielten die Patienten eine Prophylaxe gegen Gichtanfälle mit Colchicin oder NSAR.

Auf der Grundlage dieser Studien wird Zurampic nur in einer Dosis von 200 mg einmal täglich in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zurampic als Add-on zu Allopurinol bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen

In CLEAR1 und CLEAR2 wurden Gichtpatienten eingeschlossen, die mindestens 300 mg Allopurinol (oder 200 mg bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion) in stabiler Dosis einnahmen, Harnsäurewerte im Serum über 6,5 mg/dl aufwiesen und über mindestens 2 Gichtanfällen in den vorhergehenden 12 Monaten berichteten. In beiden Studien zusammengenommen wiesen 61 % der Patienten zu Studienbeginn leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörungen auf, 19 % hatten Tophi. Die Patienten nahmen ihre Allopurinol-Dosis weiter ein und wurden im Verhältnis 1:1:1 auf Zurampic 200 mg, 400 mg Lesinurad oder Placebo einmal täglich randomisiert.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit sowohl in CLEAR1 als auch in CLEAR2 war der Anteil von Patienten, der bis Monat 6 einen Harnsäure-Zielwert im Serum von unter 6 mg/dl erreichte. In beiden Studien erreichten signifikant mehr Patienten, die mit Zurampic 200 mg in Kombination mit Allopurinol behandelt wurden, bis Monat 6 und Monat 12 den Harnsäure-Zielwert im Serum von unter 6 mg/dl als Patienten, die Placebo in Kombination mit Allopurinol erhielten (siehe Tabelle 2).

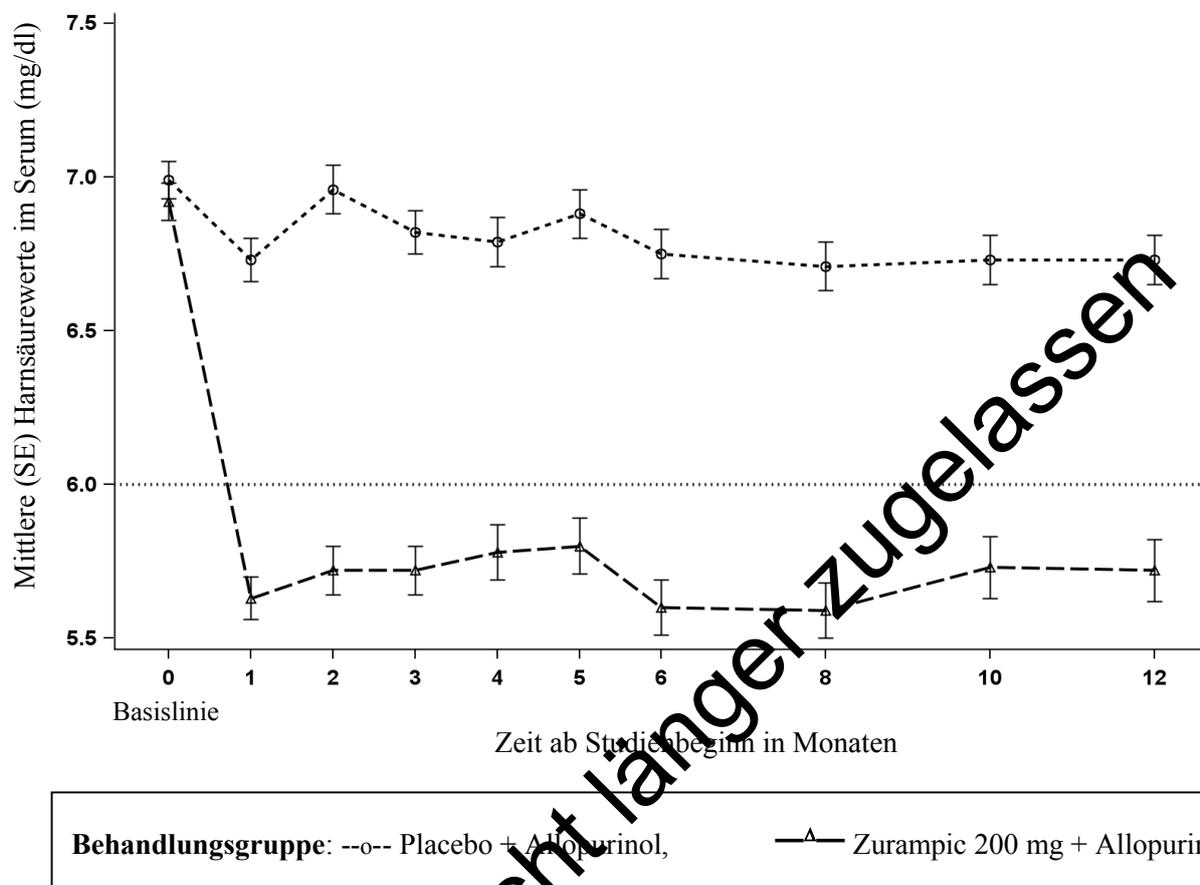
Ein stabiles anhaltendes Ansprechen wurde bei einem größeren Anteil von Patienten nachgewiesen, die Zurampic 200 mg in Kombination mit Allopurinol erhielten und den Harnsäure-Zielwert im Serum von unter 6 mg/dl bei Untersuchungen in drei aufeinander folgenden Monaten (Monat 4, 5 und 6) erreichten als bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Allopurinol erhielten (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Anteil von Patienten, die den Harnsäure-Zielwert im Serum (<6 mg/dl) unter Zurampic in Kombination mit Allopurinol – gepoolte Daten der Studien CLEAR1 und CLEAR2 erreichten

Zeitpunkt	Anteil von Patienten die den Harnsäure-Zielwert im Serum (<6,0 mg/dl) erreichten (%)		Differenz zwischen Anteilen (95-%-KI)
	Placebo + Allopurinol N=405	Zurampic 200 mg + Allopurinol N=405	
Monat 4, 5, 6	148 (37 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21; 0,32)
Monat 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
Monat 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

Zurampic in Kombination mit Allopurinol führte zu einer umgehenden Senkung der mittleren Harnsäurewerte im Serum im Vergleich zu Placebo. Die Wirkung hielt bei den Patienten, die die Behandlung fortsetzten, langfristig an (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 Mittlere Harnsäurewerte im Serum in gepoolten klinischen Studien mit Zurampic in Kombination mit Allopurinol bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen (Harnsäurewerte im Serum ≥ 6 mg/dl) verglichen mit Allopurinol allein



In allen Studien erreichte ein größerer Anteil von Patienten, die Zurampic 200 mg in Kombination mit Allopurinol erhielten, im Vergleich zu Patienten mit Placebo in Kombination mit Allopurinol bis Monat 6 Harnsäurewerte im Serum unter 5 mg/dl (CLEAR1: 29 % im Vergleich zu 10 %, CLEAR2: 35 % im Vergleich zu 5%).

Zurampic in Kombination mit Febuxostat bei Gicht mit Tophusbildung

In CRYSTAL wurden Gichtpatienten mit messbaren Tophi aufgenommen. Die Patienten erhielten 3 Wochen lang Febuxostat 80 mg einmal täglich und wurden anschließend im Verhältnis 1:1:1 auf einmal täglich Zurampic 200 mg, 400 mg Lesinurad oder Placebo in Kombination mit Febuxostat randomisiert. 66 % der Patienten wiesen leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörungen auf. 50 % der Patienten hatten Harnsäurewerte im Serum von $\geq 5,0$ mg/dl bei Studienbeginn, d. h. nach 3 Wochen Monotherapie mit Febuxostat.

Zurampic in Kombination mit Febuxostat führte zu einer umgehenden Senkung der mittleren Harnsäurewerte im Serum im Vergleich zu Placebo. Die Wirkung hielt bei den Patienten, die die Behandlung fortsetzten, langfristig an.

In der Untergruppe von Patienten mit Harnsäurewerten im Serum $\geq 5,0$ mg/dl zu Studienbeginn (nach 3 Wochen Behandlung mit Febuxostat) wurde bei allen Studienterminen eine signifikante Differenz für Zurampic 200 mg in Kombination mit Febuxostat im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Febuxostat erzielt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Anteil Patienten mit Harnsäurewerten im Serum $\geq 5,0$ mg/dl bei der Basislinie und Erreichen des Harnsäurezielwerts im Serum (< 5 mg/dl) unter Zurampic in Kombination mit Febuxostat

	Anteil von Patienten die den Harnsäure-Zielwert im Serum ($< 5,0$ mg/dl) erreichten N (%)		Differenz zwischen Anteilen (95%-KI)
Zeitpunkt	Placebo + Febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + Febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg gegenüber Placebo
Monat 4, 5, 6	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12; 0,42)
Monat 6	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,05; 0,38)
Monat 12	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,05; 0,39)

Primärer Endpunkt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation lag der Anteil Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (eCrCL 30–89 ml/min), die den Harnsäurezielwert im Serum in Monat 6 erreichten, unter Zurampic 200 mg in Kombination mit Allopurinol bei 56 %, im Vergleich zu 29 % unter Placebo plus Allopurinol. Unter Zurampic 200 mg zusätzlich zu Febuxostat galt dies für 40 % der Patienten, im Vergleich zu 26 % bei Placebo plus Febuxostat bei Patienten mit Harnsäurewerten im Serum $\geq 5,0$ mg/dl zu Studienbeginn.

Klinische Endpunkte – behandlungsbedürftige Gichtanfälle

Die Rate von Gichtanfällen die eine Behandlung erforderlich machte war in den letzten 6 Monaten der randomisierten Studien (nach dem Absetzen der Prophylaxe gegen Gichtanfälle) niedrig und vergleichbar mit Placebo, mit Medianwerten von null. In unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudien nahm die Rate von Gichtanfällen mit erforderlicher Behandlung bei 60 % der Probanden, die in die Verlängerungsstudien aufgenommen wurden und die Behandlung mit Zurampic 200 mg in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat bis zu einem weiteren Jahr lang fortsetzten, weiter ab.

Klinische Endpunkte – Auflösung und Verkleinerung von Tophi

In CRYSTAL war der Anteil von Patienten mit vollständiger Auflösung (definiert als 100 %ige Rückbildung mindestens eines Ziel-Tophus und kein Fortschreiten eines Tophus) von ≥ 1 Ziel-Tophus in der mit Zurampic 200 mg in Kombination mit Febuxostat behandelten Gruppe größer als bei Patienten mit Placebo in Kombination mit Febuxostat, wenngleich die Differenz nicht statistisch signifikant (26 % gegenüber 21 %) war. Nach einer Fortsetzung der Behandlung über bis zu 24 Monate mit Zurampic 200 mg in Kombination mit Febuxostat erhöhte sich der Anteil an Probanden mit vollständiger Auflösung mindestens eines Ziel-Tophus auf 53 % der Probanden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zurampic eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung und Vorbeugung von Hyperurikämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lesinurad liegt bei etwa 100 %. Nach oraler Anwendung wird Lesinurad rasch resorbiert. Nach einer peroralen Einzeldosis Lesinurad entweder nach einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen wurden innerhalb von 1–4 Stunden maximale Plasmakonzentrationen (C_{\max}) erreicht. C_{\max} und AUC für die Exposition mit Lesinurad erhöhten sich proportional bei einzelnen Dosen Lesinurad zwischen 5 und 1200 mg. Nach einer Einzeldosis Lesinurad 200 mg nach einer Mahlzeit lag das geometrische Mittel der C_{\max} von Lesinurad bei 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und der AUC bei 29 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$. Der Fettanteil in der Nahrung hatte keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lesinurad. In klinischen Studien wurde Zurampic mit einer Mahlzeit verabreicht, da damit eine bessere Harnsäuresenkung im Serum erzielt wurde.

Zurampic wird als eine 50:50-Mischung von Lesinurad-Atropisomeren angewendet. Das Verhältnis von Atropisomer 1 zu Atropisomer 2 AUC (0-24) war 44:56, da Atropisomer 1 einen umfangreicheren Metabolismus als Atropisomer 2 durchläuft. Dies führt zu einer geringeren Plasma-Exposition von Atropisomer 1 als von Atropisomer 2.

Verteilung

Lesinurad bindet extensiv an Plasmaproteine (über 98 %), insbesondere an Albumin. Die Plasmaproteinbindung ändert sich nicht bedeutend bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Das mittlere Verteilungsvolumen von Lesinurad im Steady-state betrug nach intravenöser Dosierung etwa 20 l. Das mittlere Plasma-zu-Blut-Verhältnis der AUC und C_{\max} von Lesinurad betrug etwa 1,8. Das lässt darauf schließen, dass die Radioaktivität vor allem im Plasmaraum verbleibt und nicht extensiv in rote Blutkörperchen penetriert oder partitioniert.

Biotransformation

Der oxidative Metabolismus von Lesinurad wird vor allem über Cytochrom-P450 (CYP) 2C9 vermittelt, zunächst zum intermediären Metaboliten M3C (kein Nachweis *in vivo*) und anschließend durch mEH zum Metaboliten M4. CYP1A1, CYP2C9 und CYP3A sind nur minimal am Lesinurad-Stoffwechsel beteiligt. Atropisomer 1 wird extensiv über CYP2C9 metabolisiert, wohingegen Atropisomer 2 geringfügig von sowohl CYP2C9 als auch CYP3A4 metabolisiert wird. Es ist nicht geklärt, ob die Metabolitenkonzentration im Plasma minimal ist. Eine Beteiligung der Metaboliten an der harnsäuresenkenden Wirkung von Lesinurad ist nicht bekannt.

Elimination

Die renale Clearance beträgt 2,5 l/min (VK=56 %). Lesinurad verfügt über eine hohe Proteinbindung und hohe renale Clearance (im Vergleich zur typischen glomerulären Filtrationsrate beim Menschen). Dies deutet auf eine wichtige Rolle einer aktiven Sekretion bei der renalen Ausscheidung von Lesinurad hin. Innerhalb von 7 Tagen nach einer mit Kontrastmittel markierten Einzeldosis Lesinurad wurden 63 % der Dosis mit dem Urin und 32 % mit dem Stuhl ausgeschieden. Der größte Teil der mit dem Urin ausgeschiedenen Radioaktivität (>60 % der Dosis) wurde in den ersten 24 Stunden ausgeschieden. Unverändertes Lesinurad im Urin entsprach etwa 30 % der Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Lesinurad betrug nach einer Einzeldosis ca. 5 Stunden. Lesinurad akkumuliert bei wiederholter Dosierung nicht im Plasma.

Linearität/Nichtlinearität

Nach mehreren Dosen Zurampic einmal täglich ergab sich kein Nachweis einer zeitabhängigen Veränderung der pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Dosisproportionalität blieb erhalten.

In vitro-Untersuchung von Wechselwirkungen

Lesinurad wird vor allem durch CYP2C9 und mEH metabolisiert und zu einem kleineren Ausmaß durch CYP1A1, CYP2C19 und CYP3A. *In vitro* ist Lesinurad ein Inhibitor von CYP2C8, aber nicht von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 und mEH. Darüber hinaus ist Lesinurad ein *in vitro* Induktor von CYP2B6 und CYP3A via CAR/PXR. *In vivo* ist Lesinurad weder ein Inhibitor noch ein Induktor von CYP2C9 und 2C8, aber ein schwacher bis moderater Induktor von CYP3A. CYP2B6 wurde *in vivo* nicht untersucht.

Lesinurad ist ein Substrat von OATP1B1, OAT1, OAT3 und OCT1. *In vitro* ist Lesinurad ein Inhibitor von OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 und OCT1 bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen. Jedoch wurde die *in vivo* Aktivität von OATP1B1, OAT1, OAT3 und OCT1 durch Lesinurad nicht beeinflusst. Lesinurad ist kein *in vitro* Inhibitor vom P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 und MATE2-K.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse klinischer Daten von Gichtpatienten, die bis zu 12 Monate lang behandelt wurden, erbrachte einen Anstieg der Lesinuradkonzentration um jeweils etwa 12 %, 31 % und 65 % bei Patienten mit leichter, mäßiger und starker Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Nach einer Einzeldosis Lesinurad bei Personen mit Nierenfunktionsstörungen waren die C_{max} und AUC von Lesinurad im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eCrCL 60–89 ml/min) um jeweils 36 % und 30 % höher (200 mg), bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eCrCL 30–59 ml/min) um 20 % und 73 % höher (200 mg) sowie 3 % und 50 % höher (400 mg) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eCrCL <30 ml/min) um 13 % und 113 % höher (400 mg).

Leberfunktionsstörungen

Nach einer Einzeldosis von 400 mg Lesinurad bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßigerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung war die C_{max} von Lesinurad vergleichbar sowie die AUC von Lesinurad um jeweils 12 % und 33 % höher als bei Personen mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Langsame Verstoffwechsler für CYP2C9

Etwa die Hälfte einer oralen Dosis Lesinurad wird über den CYP2C9-Stoffwechsel ausgeschieden. Die Auswirkungen des CYP2C9-Genotyps auf die Pharmakokinetik von Lesinurad wurde bei 8 gesunden Probanden und 59 Gichtpatienten untersucht, die pro Tag zwischen 200 und 600 mg Lesinurad mit oder ohne Xanthin-Oxidase-Inhibitoren erhielten. Bei der 400-mg-Dosis wurde im Vergleich zu Personen mit extensivem CYP2C9-Metabolismus (CYP2C9 *1/*1 [N=41]) bei Personen mit intermediärem CYP2C9-Metabolismus (CYP2C9 *1/*3 [N=4]) eine erhöhte Lesinuradexposition nachgewiesen (AUC-Erhöhung um etwa 22 %). Dies galt auch bei Personen mit schlechtem CYP2C9-Metabolismus (CYP2C9 *3/*3 [N=1], AUC-Erhöhung um etwa 111 %). Die AUC-Erhöhung ging mit einer vermehrten Lesinurad-Ausscheidung über die Nieren einher. Die einzelnen Werte lagen jedoch innerhalb des Bereichs, der bei Personen mit extensivem Metabolismus beobachtet wurde.

Bei Patienten, die aufgrund der Vorgeschichte oder Erfahrung mit anderen CYP2C9-Substraten als langsame Verstoffwechsler für CYP2C9 bekannt sind oder ein solcher Verdacht besteht, sollte Zurampic mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere Patientengruppen

Auf der Grundlage populationsbezogener pharmakokinetischer Analysen haben Alter, Geschlecht, Rasse und ethnische Abstammung keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Lesinurad. Basierend auf pharmakokinetische Simulationsmodelle wird für Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung und reduzierter CYP2C9-Aktivität (bei gleichzeitiger Gabe von

einem CYP2C9-Inhibitor oder Langsam-Metabolisierer von CYP2C9) eine erhöhte AUC von circa 200 % im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion und unbeeinträchtigter CYP2C9-Aktivität vorausgesagt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon Typ A
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Indigocarmin (E 132)
Brillantblau FCF (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente (PVC/PVDC/Aluminium) Blisterpackungen mit 10 oder 14 (Kalenderpackung) Tabletten.

Packungsgrößen von 10, 28, 30, 98 in nicht-perforierten Blisterpackungen.

Packungsgröße 100 x 1 Filmtablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/15/1080/001 10 Filmtabletten
EU/1/15/1080/002 28 Filmtabletten
EU/1/15/1080/003 30 Filmtabletten
EU/1/15/1080/004 98 Filmtabletten
EU/1/15/1080/005 100x1 Filmtabletten (zur Abgabe von Einzeldosen)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

TT.MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist anzugeben:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um das kardiovaskuläre Risiko in Zusammenhang mit der Lesinurad-Exposition - hauptsächlich bei Patienten mit einer kardiovasculären Erkrankung in der Vorgeschichte – zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Beobachtungsstudie gemäß eines vereinbarten Protokolls durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.	2Q 2019

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zurampic 200 mg Filmtabletten
Lesinurad

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lesinurad

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1080/001 10 Filmtabletten
EU/1/15/1080/002 28 Filmtabletten
EU/1/15/1080/003 30 Filmtabletten
EU/1/15/1080/004 98 Filmtabletten
EU/1/15/1080/005 100 x 1 Filmtabletten (zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN KLEINDENSCHRIFT

zurampic 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

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

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER NICHT-PERFORIERT (10 TABLETTEN)

PERFORIERTER BLISTER ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN

KALENDERPACKUNG (14 TABLETTEN)

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zurampic 200 mg Tabletten
Lesinurad

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo. Di. Mi. Do. Fr. Sa. So.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zurampic 200 mg Filmtabletten Lesinurad

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zurampic und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zurampic beachten?
3. Wie ist Zurampic einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zurampic aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zurampic und wofür wird es angewendet?

Zurampic enthält den Wirkstoff Lesinurad und wird zur Behandlung von Gicht bei erwachsenen Patienten angewendet, indem es die Harnsäurewerte im Blut senkt. Zurampic muss zusammen mit Allopurinol oder Febuxostat, sogenannten Xanthin-Oxidase-Hemmern, eingenommen werden. Diese werden ebenfalls zur Behandlung von Gicht eingesetzt, indem sie den Harnsäurespiegel im Blut senken.

Ihr Arzt wird Ihnen Zurampic verordnen, wenn Ihre Gicht mit Ihrem derzeitigen Arzneimittel nicht kontrolliert ist. Sie müssen Zurampic entweder zusammen mit Allopurinol oder mit Febuxostat einnehmen.

Wie Zurampic wirkt:

Gicht ist eine Art Arthritis (entzündliche Gelenkerkrankung), die durch eine Ablagerung von Harnsäure-Kristallen in Ihren Gelenken verursacht wird. Durch Verringerung der Harnsäure im Blut, stoppt Zurampic diese Anreicherung und kann weitere Gelenkschäden verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zurampic beachten?

Zurampic darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Lesinurad oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind,
- wenn Sie ein „Tumorlyse-Syndrom“ haben - ein schneller Zerfall von Tumorzellen, der zu hohen Harnsäurewerten führen kann,
- wenn Sie ein „Lesch-Nyhan-Syndrom“ haben - eine seltene Erbkrankheit, die in der Kindheit beginnt, und bei der zu viel Harnsäure im Blut ist,
- wenn Ihre Nierenfunktion sehr stark beeinträchtigt ist oder Sie unter einer Nierenerkrankung im Endstadium leiden,

- wenn bei Ihnen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde,
- wenn Sie dialysepflichtig sind.

Nehmen Sie Zurampic nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie vor der Einnahme von Zurampic Ihren Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zurampic einnehmen.

Achten Sie auf Nebenwirkungen

Zurampic kann schwerwiegende Nierenprobleme hervorrufen (siehe Abschnitt 4), die häufiger auftreten, wenn Zurampic allein eingenommen wird (siehe Abschnitt 3). Möglicherweise wird Ihr Arzt Sie auf Untersuchungen zur Kontrolle Ihrer Nierenfunktion ansprechen.

Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Einnahme von Zurampic mit, ob Sie an einer Herzschwäche leiden oder litten oder ob Sie andere Herzprobleme haben.

Wenn sich Ihre Gicht verschlimmert

Bei einigen Personen treten zu Beginn und während der ersten Wochen oder Monate der Behandlung mit Zurampic möglicherweise mehr Gichtanfälle auf. Falls dies geschieht, setzen Sie die Einnahme von Zurampic fort und sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Das Arzneimittel behält seine harnsäuresenkende Wirkung bei. Mit der Zeit werden die Gichtanfälle seltener auftreten, wenn Sie Zurampic gemäß der Anordnung Ihres Arztes weiterhin einnehmen.

Ihr Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel verordnen, z. B. „Colchicin“ und „nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)“. Diese dienen der Vorbeugung oder Behandlung von Symptomen eines Gichtanfalls (ein plötzlich einsetzender oder starker Schmerz und eine Schwellung in einem Gelenk). Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie lange Sie diese anderen Arzneimittel einnehmen müssen.

Untersuchungen und Tests

Vor Beginn und während der Behandlung mit Zurampic wird Ihr Arzt untersuchen, wie gut Ihre Nieren arbeiten. Ihr Arzt wird Zurampic möglicherweise absetzen, wenn Ihre Blutuntersuchungen auf eine Änderung Ihrer Nierenfunktion hindeuten (Erhöhung des Blutkreatininwerts) oder wenn bei Ihnen Symptome einer Nierenerkrankung auftreten. Ihr Arzt ordnet möglicherweise an, die Behandlung mit Zurampic wieder zu beginnen, wenn sich Ihre Nierenfunktion verbessert.

Kinder und Jugendliche

Die Einnahme von Zurampic wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Zurampic zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Zurampic kann die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinflussen. Einige andere Arzneimittel können ebenfalls die Wirkung von Zurampic beeinflussen.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da eine Wechselwirkung mit Zurampic auftreten kann und Ihr Arzt darüber informiert sein muss:

- Acetylsalicylsäure – zur Behandlung von Fieber und Schmerzen – in Dosierungen über 325 mg pro Tag,
- Arzneimittel zur Behandlung eines zu hohen Blutdrucks, z. B. Amlodipin,
- Arzneimittel zur Behandlung zu hoher Cholesterinwerte, z. B. Simvastatin,
- Fluconazol - zur Behandlung von Pilzinfektionen,
- Amiodaron - zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen,
- Valproinsäure, Valpromid oder Carbamazepin - zur Behandlung von Anfällen (Krampfanfällen), Stimmungsschwankungen und zur Vorbeugung von Migräne,
- Sildenafil - zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion,

- Kontrazeptiva - zur Verhütung einer Schwangerschaft, einschließlich oraler Kontrazeptiva (z. B. „die Pille“), Injektionen, Pflaster und Implantate,
- Rifampicin - zur Behandlung von Tuberkulose
- Warfarin – zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln in den Beinen, der Lunge, dem Gehirn und dem Herz.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, oder wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zurampic einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollten Sie Zurampic nicht einnehmen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zurampic hat vermutlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen.

Zurampic enthält Lactose

Zurampic-Tabletten enthalten Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie Zurampic daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Zurampic einzunehmen

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen Zurampic stets zusammen mit Ihrer morgendlichen Dosis Allopurinol oder Febuxostat einnehmen. Die Nichtbeachtung dieser Anweisungen kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen an den Nieren erhöhen (siehe Abschnitt 4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette mit 200 mg einmal täglich morgens. Nehmen Sie nicht mehr als eine (1) Tablette Zurampic pro Tag ein.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Nehmen Sie das Arzneimittel morgens mit Nahrung und Wasser ein.
- Nehmen Sie Zurampic zur gleichen Zeit ein wie die morgendliche Dosis Ihres „Xanthin-Oxidase-Hemmers“ - Allopurinol oder Febuxostat. Wenn Sie Zurampic allein einnehmen, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass bei Ihnen Nierenprobleme auftreten.
- Trinken Sie ausreichend Wasser über den Tag. Zwei Liter sind eine gute Menge zum Trinken.

Wenn Sie Ihren Xanthin-Oxidase-Hemmer absetzen, müssen Sie Zurampic ebenfalls absetzen.

Zurampic darf niemals ohne einen "Xanthin-Oxidase-Hemmer" eingenommen werden. Die Nichtbeachtung dieser Anweisungen kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen an den Nieren erhöhen.

Wenn Sie eine größere Menge Zurampic eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an einen Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf.

Wenn Sie die Einnahme von Zurampic vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Warten Sie und nehmen Sie Ihre nächste Dosis Zurampic zusammen mit Ihrer nächsten morgendlichen Dosis

Allopurinol oder Febuxostat ein. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie nicht sicher sind, wann Sie die nächste Dosis einnehmen sollen.

Wenn Sie die Einnahme von Zurampic abbrechen

- Setzen Sie Zurampic nicht ohne die Anordnung Ihres Arztes ab, auch dann nicht, wenn Sie sich besser fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen - Gelegentlich - kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen. Beenden Sie die Einnahme von Zurampic und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn eine der nachfolgend genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, da diese auf ein Problem mit Ihren Nieren hindeuten kann - möglicherweise benötigen Sie dringend medizinische Hilfe:

- Schmerzen in der Seite (unterhalb der Rippen und oberhalb der Hüfte),
- Übelkeit, Erbrechen,
- Veränderungen beim Wasserlassen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen,
- Gefühl von Müdigkeit oder Unwohlsein oder Appetitverlust.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören:

Häufig - kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Grippe (Influenza),
- Kopfschmerzen,
- erhöhter Kreatininspiegel im Blut - nachgewiesen in Tests,
- Sodbrennen (Säurerückfluss).

Gelegentlich - kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Nierensteine,
- Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers).

Selten - kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

- Hautreaktionen einschließlich Rötung, juckende Haut, quaddeliger Ausschlag (Nesselsucht) und Hautausschlag bei Sonneneinwirkung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zurampic aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zurampic enthält

- Der Wirkstoff ist Lesinurad.
- Jede Zurampic 200 mg Filmtablette (Tablette) enthält 200 mg Lesinurad.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Tablettenkern: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2), Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
- Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin, Indigocarmin (E 132), Brillantblau FCF (E 133)

Wie Zurampic aussieht und Inhalt der Packung

Zurampic 200 mg: Blaue, ovale, 5,7 x 12,9 mm große, Filmtabletten, bei denen auf einer Seite „LES200“ eingraviert ist.

Zurampic 200 mg Tabletten sind erhältlich in transparenten Blisterpackungen in Packungsgrößen von 10, 28, 30 oder 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Blisterpackungen und 100 x 1 Filmtablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Lietuva
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България
Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

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

Česká republika
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország
Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

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

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 15 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

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)236 379 550-0

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

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

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

Großbritannien

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen