

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zurampic 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λεσινουράδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 52,92 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ωοειδή, 5,7 x 12,9 mm, κυανά δισκία.

Τα δισκία φέρουν την εγχάραξη "LES200" στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zurampic σε συνδυασμό με ένα αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, ενδείκνυται σε ενήλικες για τη συμπληρωματική θεραπεία της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (με ή χωρίς τόφους) που δεν έχουν επιτύχει τον στόχο των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό με επαρκή δόση μονοθεραπείας με αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία του Zurampic είναι 200 mg μία φορά ημερησίως το πρωί. Αυτή είναι επίσης η μέγιστη δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα δισκία Zurampic πρέπει να συγχορηγηθούν την ίδια χρονική στιγμή με την πρωινή δόση ενός αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, δηλ. αλλοπουρινόλης ή φεβουξοστάτης. Η συνιστώμενη ελάχιστη δόση αλλοπουρινόλης είναι 300 mg ή 200 mg για ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 30-59 mL/min). Εάν διακοπεί η θεραπεία με τον αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, η χορήγηση του Zurampic πρέπει επίσης να διακοπεί.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η αποτυχία τήρησης αυτών των οδηγιών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων από τους νεφρούς (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης (π.χ. 2 λίτρα υγρών ημερησίως).

Το επίπεδο-στόχος του ουρικού οξέος στον ορό είναι κάτω από 6 mg/dL (360 μmol/L). Σε ασθενείς με τόφους ή επίμονα συμπτώματα, ο στόχος είναι κάτω από 5 mg/dL (300 μmol/L). Ο έλεγχος του επιπέδου-στόχου του ουρικού οξέος στον ορό μπορεί να πραγματοποιηθεί ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με το Zurampic.

Προφύλαξη έναντι των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας με κολχικίνη ή ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) συνιστάται για τουλάχιστον 5 μήνες κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2)· ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. δοσολογικές συστάσεις για τη νεφρική δυσλειτουργία). Η εμπειρία σε πολύ ηλικιωμένα άτομα (≥75 ετών) είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χορήγηση του Zurampic δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL χαμηλότερη των 30 mL/min), με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η λεσιονοπάθεια μπορεί να μην είναι αποτελεσματική στους ασθενείς αυτούς (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν πρέπει να ξεκινά θεραπεία με Zurampic σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-89 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 5.1 και 5.2). Το Zurampic πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με CrCL 30 έως κάτω των 45 mL/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2). Το Zurampic δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία· κατά συνέπεια, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zurampic σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Zurampic πρέπει να λαμβάνεται το πρωί με τροφή και νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σύνδρομο λύσης του όγκου ή σύνδρομο Lesch-Nyhan.

Βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL χαμηλότερη των 30 mL/min), νεφρική νόσος τελικού σταδίου, λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ή ασθενείς υπό αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμβάντα της νεφρικής λειτουργίας

Η θεραπεία με τη λεσινουράδη 200 mg σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ζανθίνης συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αναστρέψιμων αυξήσεων της κρεατινίνης στον ορό, που συνδέονται με αυξημένη νεφρική αποβολή ουρικού οξέος. Μετά την έναρξη του Zurampic μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8). Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της κρεατινίνης στον ορό και σχετιζόμενων με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, παρατηρήθηκε με το Zurampic 400 mg όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με αναστολέα της οξειδάσης της ζανθίνης, με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης όταν το Zurampic χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Το Zurampic δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε δόσεις υψηλότερες της συνιστώμενης δόσης.

Η εμπειρία με το Zurampic σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCL (eCrCL) χαμηλότερη των 45 mL/min είναι περιορισμένη· κατά συνέπεια, το Zurampic πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με CrCL από 30 mL/min έως χαμηλότερη των 45 mL/min.

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Zurampic και να παρακολουθείται στη συνέχεια σε περιοδική βάση, π.χ. 4 φορές ετησίως, με βάση κλινικούς προβληματισμούς, όπως η νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη, ο μειωμένος όγκος υγρών, η συνυπάρχουσα νόσος ή τα συγχορηγούμενα φάρμακα. Οι ασθενείς με αυξηση των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό κατά 1,5 φορές σε σχέση με την προ θεραπείας τιμή πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Το Zurampic πρέπει να διακόπτεται εάν η κρεατινίνη ορού αυξάνεται σε επίπεδα υψηλότερα του διπλάσιου της τιμής προ θεραπείας ή σε περίπτωση απόλυτης τιμής της κρεατινίνης ορού μεγαλύτερης των 4,0 mg/dL. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναφέρουν συμπτώματα τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά οξείας ουρικής νεφροπάθειας, περιλαμβανομένων άλγους λαγονίου, ναυτίας ή εμέτου, και να προσδιορίζεται άμεσα η κρεατινίνη ορού. Δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη του Zurampic από μία άλλη αιτιολόγηση των μη φυσιολογικών τιμών της κρεατινίνης στον ορό.

Προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος

Το Zurampic δεν συνιστάται σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης, New York Heart Association), μη ελεγχόμενη υπέρταση ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση εντός των τελευταίων 12 μηνών, λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Για τους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο σε σταθερή κατάσταση, θα πρέπει να αξιολογείται το ισοζύγιο οφέλους/κινδύνου για κάθε μεμονωμένο ασθενή σε συνεχή βάση, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη της μείωσης των επιπέδων των ουρικών αλάτων έναντι πιθανής αύξησης του καρδιακού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.8).

Οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας)

Εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να εμφανιστούν μετά την έναρξη της θεραπείας με το Zurampic. Οφείλονται στη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό, η οποία προκαλεί κινητοποίηση των αποθεμάτων των ουρικών αλάτων από τους ιστούς. Συνιστάται η προφύλαξη έναντι των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας με κολχικίνη ή ένα ΜΣΑΦ για τουλάχιστον 5 μήνες κατά την έναρξη της θεραπείας με το Zurampic (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν απαιτείται η διακοπή του Zurampic λόγω ενός επεισοδίου έξαρσης της ουρικής αρθρίτιδας. Η έξαρση της ουρικής αρθρίτιδας πρέπει αντιμετωπίζεται εκ παραλλήλου όπως ενδείκνυται για τον ασθενή σε εξατομικευμένη βάση. Η συνεχής θεραπεία με το Zurampic μειώνει τη συχνότητα των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας.

Επίδραση του γονότυπου CYP2C9

Οι ασθενείς για τους οποίους έχει διαπιστωθεί περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του ενζύμου CYP2C9 πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, διότι μπορεί να είναι αυξημένος ο δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη νεφρική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα του CYP3A

Η λεσινουράδη είναι ήπιος έως μέτριου βαθμού επαγωγέας του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Επαγωγική δράση της λεσινουράδης θα πρέπει να αναμένεται μετά από 2 έως 3 εβδομάδες συνεχούς συγχορήγησης του Zurampic. Συνιστάται επιπρόσθετη παρακολούθηση των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που χρησιμοποιούν υπολιπιδαιμικά φάρμακα που αποτελούν ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A (όπως η λοβαστατίνη ή η σιμβαστατίνη) ή αντιυπερτασικά φάρμακα (όπως η αμλοδιπίνη, η φελοδιπίνη ή η νισολδιπίνη), καθώς μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητά τους (βλ. παράγραφο 4.5).

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών, συμπεριλαμβανομένων από του στόματος χορηγούμενων, ενέσιμων, διαδερμικών, και εμφυτεύσιμων μορφών, μπορεί να μην είναι αξιόπιστη κατά τη συγχορήγηση με Zurampic. Οι γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν επιπρόσθετες μεθόδους αντισύλληψης και να μην βασίζονται αποκλειστικά στην ορμονική αντισύλληψη όταν λαμβάνουν Zurampic (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Υπερήλικες (>75 ετών)

Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία των ασθενών αυτών με Zurampic.

Δευτερογενής υπερουριχαιμία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με δευτερογενή υπερουριχαιμία (περιλαμβανομένων ληπτών μοσχευμάτων νεφρού).

Δυσανεξία λακτόζης

Το Zurampic περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σαλικυλικά

Τα σαλικυλικά σε δόσεις υψηλότερες των 325 mg ημερησίως μπορεί να μειώσουν τη δράση της λεσινουράδης στη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό και δεν πρέπει να συγχορηγούνται με Zurampic. Σταθερή μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη ή φεβουξοστάτη. Δεν υπάρχουν περιορισμοί για δόσεις σαλικυλικών των 325 mg ή χαμηλότερες ημερησίως (δηλ. για καρδιαγγειακή προστασία).

Θειαζιδικά διουρητικά

Σταθερή μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη ή φεβουξοστάτη.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση της λεσινουράδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Υποστρώματα του CYP3A

Η ήπια έως μέτριου βαθμού επαγωγή του ενζύμου CYP3A από τη λεσινουράδη μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις στο πλάσμα συγχορηγούμενων φαρμάκων, που αποτελούν ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα με το Zurampic και υποστρώματα του CYP3A, η λεσινουράδη μείωσε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της σιλδεναφίλης και της αμλοδιπίνης. Οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης που αποτελούν ευαίσθητα

υποστρώματα του CYP3A μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη λεσινουράδη. Στις βασικές κλινικές δοκιμές, το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν υπολιπιδαιμικά ή αντιυπερτασικά φάρμακα τα οποία αποτελούσαν υποστρώματα του CYP3A, για τους οποίους απαιτήθηκε αλλαγή του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος ήταν υψηλότερο όταν έλαβαν Zurampic 200 mg σε συνδυασμό με αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης (35% έναντι 28%, αντίστοιχα). Πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποστρώματα του CYP3A και να παρακολουθείται (π.χ. αρτηριακή πίεση και επίπεδα χοληστερόλης) η αποτελεσματικότητά τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Βαρφαρίνη

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη σε υγιή άτομα με πολλαπλές δόσεις Zurampic 400 mg και εφάπαξ δόση βαρφαρίνης (25 mg), η λεσινουράδη προκάλεσε μείωση της έκθεσης στην R-βαρφαρίνη (το λιγότερο δραστικό εναντιομερές) και δεν είχε επίδραση στην έκθεση στην S-βαρφαρίνη (το πιο δραστικό εναντιομερές). Επιπροσθέτως, η λεσινουράδη προκάλεσε μείωση της τάξεως του 6-8% στο Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκιο (INR) και το Χρόνο Προθρομβίνης (PT). Πρέπει να εφαρμόζεται το σύνηθες πρόγραμμα παρακολούθησης του INR και δεν απαιτούνται περαιτέρω ενέργειες.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η λεσινουράδη είναι ήπιος έως μέτριου βαθμού επαγωγέας του CYP3A και κατά συνέπεια μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών, μειώνοντας κατά συνέπεια την αποτελεσματικότητά της αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Υποστρώματα του CYP2B6

Με βάση *in vitro* δεδομένα, η λεσινουράδη μπορεί να αποτελεί ήπιο επαγωγέα του CYP2B6 ωστόσο αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί σε κλινικό επίπεδο. Κατά συνέπεια, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών αναφορικά με μειωμένη αποτελεσματικότητα των υποστρωμάτων του CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνης, εφαβιρένζης) κατά τη συγχορήγηση με το Zurampic.

Με βάση μελέτες αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα ή ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, το Zurampic δεν έχει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα ΜΣΑΦ (ναπροξένη και ινδομεθακίνη), την κολχικίνη, τη ρεπαγλινίδη, την τολβουταμίδη, τη φουροξοστάτη ή την αλλοπουρινόλη. Το Zurampic μείωσε ελάχιστα την έκθεση στην οξυπουρινόλη (υπόστρωμα του μεταφορέα URAT1), του μείζονος μεταβολίτη της αλλοπουρινόλης. Ωστόσο, η επίδραση του συνδυασμού με την αλλοπουρινόλη στη μείωση του ουρικού οξέος ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με εκείνη των μονοθεραπειών των αντίστοιχων ουσιών.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λεσινουράδη

Αναστολείς και επαγωγείς του ενζύμου CYP2C9

Η έκθεση στη λεσινουράδη αυξάνεται όταν συγχορηγείται με αναστολείς του CYP2C9. Η φλουκοναζόλη, ένας μέτριου βαθμού αναστολέας του CYP2C9, αύξησε την AUC της λεσινουράδης (56%) και τη C_{max} (38%), καθώς και την ποσότητα της λεσινουράδης που απεκκρίθηκε αμετάβλητη στα ούρα. Άλλοι μέτριου βαθμού αναστολείς του CYP2C9, όπως η αμιωδαρόνη, θα αναμενόταν επίσης να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της λεσινουράδης σε παρόμοιο βαθμό. Κατά συνέπεια, συνιστάται η χορήγηση του Zurampic να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριου βαθμού αναστολείς του CYP2C9. Η έκθεση στη λεσινουράδη αναμένεται να μειωθεί όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP2C9 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ένας μέτριου βαθμού επαγωγέας του CYP2C9). Πρέπει να διενεργείται παρακολούθηση για μειωμένη αποτελεσματικότητα όταν το Zurampic συγχορηγείται με επαγωγέα του CYP2C9.

Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη, ένας αναστολέας των OATP και επαγωγέας του CYP2C9, μείωσε την έκθεση στη λεσινουράδη και ελάττωσε ελαφρά την ποσότητα της λεσινουράδης που απεκκρίθηκε αμετάβλητη στα ούρα χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση. Η απουσία παρατηρούμενης αλληλεπίδρασης θα μπορούσε να οφείλεται στο συνδυασμό της επαγωγής του CYP2C9 και την αναστολή των OATP1B1 και 1B3.

Αναστολείς της υδρολάσης του εποξειδίου

Οι αναστολείς της μικροσωματικής Υδρολάσης του Εποξειδίου (mEH) (π.χ. βαλπροϊκό οξύ, βαλπρομίδη), μπορεί να παρεμβληθούν στον μεταβολισμό της λεσινουράδης. Το Zurampic δεν πρέπει να χορηγείται με αναστολείς της mEH.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της λεσινουράδης σε έγκυες γυναίκες.

Οι μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες βλαπτικές επιδράσεις αναφορικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Zurampic κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θήλειες ασθενείς με δυνατότητα τεκνοποίησης δεν πρέπει να στηρίζονται αποκλειστικά στην ορμονική αντισύλληψη όταν λαμβάνουν το Zurampic (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από αρουραίους έχουν δείξει απέκκριση της λεσινουράδης στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Το Zurampic δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση της λεσινουράδης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Σε αρουραίους, δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρωμα ή τη γονιμότητα με τη λεσινουράδη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λεσινουράδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας:

Η ασφάλεια του Zurampic 200 mg αξιολογήθηκε σε Φάσης 3 κλινικές δοκιμές θεραπείας συνδυασμού (συμπεριλαμβανομένων μελετών επέκτασης). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια θεραπείας με Zurampic 200 mg είναι γρίπη, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, κεφαλαλγία και αυξημένη κρεατινίνη αίματος. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία και νεφρολιθίαση έχουν αναφερθεί όχι συχνά (λιγότερες από 1 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς) (βλ. Πίνακα 1). Σε κλινικές δοκιμές, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες ή μέτριες έντασης και απέδραμαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας με το Zurampic. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή του Zurampic ήταν η αυξημένη κρεατινίνη αίματος (0,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος. Οι κατηγορίες της συχνότητας καθορίζονται σύμφωνα με τις ακόλουθες συμβάσεις: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Ο Πίνακας 1 εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν Zurampic 200 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, την αλλοπουρινόλη ή τη φεβουξοστάτη.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες Ενέργειες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και συχνότητα

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γρίπη		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αφυδάτωση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία		
Γαστρεντερικές διαταραχές	Γαστρο-οισοφαγική παλινδρομική νόσος		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική ανεπάρκεια** Νεφρική δυσλειτουργία Νεφρολιθίαση	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος		

* Φωτοδερματοπάθεια, αντίδραση φωτοευαισθησίας, αλλεργική δερματίτιδα, κνησμός και κνίδωση.

**Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νεφρικά συμβάντα

Το Zurampic προκαλεί αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος, που μπορεί να οδηγήσει σε παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού σε σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητες ενέργειες και νεφρόλιθους. Παρότι άλλες δόσεις έχουν μελετηθεί, η συνιστώμενη δόση του Zurampic είναι 200 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης.

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 μηνών του Zurampic σε συνδυασμό με αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης έναντι μονοθεραπείας με αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης (εικονικό φάρμακο), παρατηρήθηκαν αυξήσεις κατά 1,5 και 2 φορές των επιπέδων κρεατινίνης ορού σε σχέση με τις τιμές έναρξης στο 3,9% των ασθενών υπό θεραπεία με Zurampic 200 mg, στο 10,0% των ασθενών υπό θεραπεία με Zurampic 400 mg και στο 2,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο· αυξήσεις της κρεατινίνης ορού κατά το 2πλάσιο ή υψηλότερες των αρχικών τιμών εμφανίστηκαν σε 1,8% των ασθενών υπό θεραπεία με Zurampic 200 mg, 6,7% των ασθενών υπό Zurampic 400 mg και 0% υπό εικονικό φάρμακο. Οι συγκεκριμένες αυξήσεις της κρεατινίνης ορού σε γενικές γραμμές παρήλθαν, οι περισσότερες χωρίς διακοπή της θεραπείας. Σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Zurampic 200 mg (5,7%) και Zurampic 400 mg (11,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (4,5%) και επέφεραν διακοπή της θεραπείας σε 1,2%, 3,3% και 1%, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4). Η συχνότερη σχετιζόμενη με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η αυξημένη κρεατινίνη αίματος (4,3% με το Zurampic 200 mg και 7,8% με το Zurampic 400 mg συγκριτικά με 2,3% με το εικονικό φάρμακο). Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, η συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ όλων των θεραπευτικών ομάδων: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) και εικονικό φάρμακο (13,3%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία, π.χ. οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν λεσινουράδη 400 mg (1%) και εικονικό φάρμακο (0,4%) και δεν αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν λεσινουράδη 200 mg. Περιλαμβανομένων των συνδυαστικών μακροχρόνιων μελετών επέκτασης, οι συχνότητες εμφάνισης σοβαρών σχετιζόμενων με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητων ενεργειών (περιλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας) ανά 100 ανθρωποέτη έκθεσης ήταν 0,4 και 1,4

για το Zurampic 200 mg και το Zurampic 400 mg σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Δεδομένα από τις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης έως τους 24 μήνες ανέδειξαν ένα προφίλ ασφάλειας της νεφρικής λειτουργίας που συνάδει με εκείνο που παρατηρήθηκε στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Σε μια διάρκεια 6 μηνών διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας του Zurampic, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε 17,8% και 4,7% των ασθενών αντίστοιχα, που έλαβαν μονοθεραπεία Zurampic 400 mg και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μεταξύ των σοβαρών σχετιζόμενων με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητων ενεργειών: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία αναφέρθηκαν σε 1,9%, 1,9% και 0,9% αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία λεσινουράδης 400 mg και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεδομένου ότι η συχνότητα των σχετιζόμενων με τους νεφρούς βαριών ανεπιθύμητων συμβάντων αυξήθηκε με τη μονοθεραπεία συγκρινόμενη με τη θεραπεία συνδυασμού με αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, το Zurampic δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Στις διάρκειες 12 μηνών μελέτες του Zurampic σε συνδυασμό με αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης επιτράπη η ένταξη ασθενών με ιστορικό νεφρολιθίων. Στις μελέτες αυτές, ανεπιθύμητες ενέργειες λίθων στους νεφρούς (όπου η νεφρολιθίαση ήταν η συχνότερη) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) και εικονικό φάρμακο (1,7%).

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Στις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες της θεραπείας συνδυασμού, οι επιπτώσεις των Μειζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβάντων κατά την κρίση της επιτροπής (θάνατος ΚΑ αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ανά 100 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών ήταν: 0,71 (95% ΔΕ 0,23, 2,21) για το εικονικό φάρμακο, 0,96 (95% ΔΕ 0,36, 2,57) για το Zurampic 200 mg, και 1,94 (95% ΔΕ 0,97, 3,87) για το Zurampic 400 mg, όταν χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης. Δεν τεκμηριώθηκε αιτιολογική σχέση με το Zurampic. Όλοι οι ασθενείς με ένα Μείζον Ανεπιθύμητο Καρδιαγγειακό Συμβάν που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Zurampic 200 mg είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Μεταγενέστερες (post-hoc) αναλύσεις σε μια υποομάδα ασθενών που διέτρεχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά την έναρξη (οριζόμενο ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειακή νόσο και/ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), έδειξαν ότι η επίπτωση των Μειζόνων Ανεπιθύμητων Καρδιαγγειακών Συμβάντων ήταν 1/52 για το εικονικό φάρμακο και 4/53 για το Zurampic 200 mg, όταν χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης.

Υπερευαισθησία

Σπάνιες περιπτώσεις υπερευαισθησίας (φωτοδερματοπάθειας, αντίδρασης φωτοευαισθησίας, αλλεργικής δερματίτιδας, κνησμού και κνίδωσης) έχουν αναφερθεί με τη λεσινουράδη κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος. Καμία από αυτές δεν ήταν σοβαρή ή έρχηξε νοσηλείας.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας του Zurampic σε ασθενείς με ήπια ή μέτριο βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (eCrCL 30-89 mL/min) συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν καθοριστεί. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσω συμπτωματικής και υποστηρικτικής φροντίδας περιλαμβανομένης επαρκούς ενυδάτωσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκευάσματα κατά της ουρικής αρθρίτιδας, σκευάσματα που αυξάνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος
Κωδικός ATC: M04AB05

Μηχανισμός δράσης

Η λεσινουράδη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης του ουρικού οξέος, που αναστέλλει τον μεταφορέα του ουρικού οξέος URAT1. Ο URAT1 είναι υπεύθυνος για το μεγαλύτερο μέρος της επαναρρόφησης του διηθημένου ουρικού οξέος από τον νεφρικό σωληναριακό αυλό. Αναστέλλοντας τον URAT1, η λεσινουράδη αυξάνει την απέκκριση του ουρικού οξέος και ως εκ τούτου μειώνει το ουρικό οξύ στον ορό (sUA). Η λεσινουράδη αναστέλλει επίσης τον OAT4, έναν μεταφορέα του ουρικού οξέος που συμμετέχει στην επαγόμενη από διουρητικά υπερουριχαιμία.

Η λεσινουράδη, όταν συνδυάζεται με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, αυξάνει την απέκκριση του ουρικού οξέος και μειώνει τον σχηματισμό ουρικού οξέος, με αποτέλεσμα υψηλότερη μείωση του sUA. Η λεσινουράδη πρέπει να χορηγείται μόνον σε συνδυασμό με αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης διότι η χορήγηση του συνδυασμού μειώνει την ποσότητα του ουρικού οξέος που διατίθεται προς απέκκριση και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σχετιζόμενων με τη νεφρική λειτουργία συμβάντων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στο ουρικό οξύ στον ορό και την απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα

Σε υγιείς συμμετέχοντες, η λεσινουράδη 200 mg μείωσε τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό και αύξησε τη νεφρική κάθαρση και την κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος. Οι μέσες μειώσεις ουρικού οξέος στον ορό ακολούθως της χορήγησης Zurampic 200 mg ως μονοθεραπεία ήταν περίπου 46% και 26% στις 6 ώρες και 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, αντίστοιχα. Κατά την προσθήκη του Zurampic 200 mg σε θεραπεία με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης (δηλ. φεβουξοστάτη), παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες μειώσεις κατά 25% και 19% των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό στις 6 ώρες και 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, αντίστοιχα.

Επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση

Η λεσινουράδη σε δόσεις έως 1.600 mg δεν επηρέασε τις ΗΚΓ παραμέτρους (συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος QTc) σε υγιείς συμμετέχοντες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Zurampic 200 mg και 400 mg μία φορά ημερησίως μελετήθηκε σε 3 πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε 1537 ενήλικες ασθενείς (13% των ασθενών αυτών ήταν ηλικιωμένοι, ηλικίας ≥ 65 ετών) με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, την αλλοπουρινόλη (CLEAR1 και CLEAR2) ή τη φεβουξοστάτη (CRYSTAL). Όλες οι μελέτες είχαν διάρκεια 12 μηνών και οι ασθενείς έλαβαν προφύλαξη για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας με κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 μηνών της θεραπείας με λεσινουράδη.

Με βάση αυτές τις μελέτες, το Zurampic συνίσταται μόνον σε δόση 200 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το Zurampic ως προστιθέμενη θεραπεία στην αλλοπουρινόλη σε ανεπαρκώς ανταποκρινόμενους ασθενείς

Στις μελέτες CLEAR1 και CLEAR2 εντάχθηκαν ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα υπό αγωγή με σταθερή δόση αλλοπουρινόλης τουλάχιστον 300 mg (ή 200 mg σε μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία), που είχαν επίπεδα ουρικού οξέος ορού υψηλότερα των 6,5 mg/dL και ανέφεραν τουλάχιστον 2 εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 12 μηνών. Σε αμφότερες τις μελέτες, ποσοστό 61% των ασθενών είχαν μέτριου βαθμού ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία και το 19% είχαν τόφους κατά την έναρξη. Οι ασθενείς συνέχισαν τη δόση της αλλοπουρινόλης και τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 στη λήψη Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg ή εικονικού φαρμάκου μία φορά ημερησίως.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας σε αμφότερες τις μελέτες CLEAR1 και CLEAR2 ήταν το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν επίπεδα-στόχο ουρικού οξέος στον ορό χαμηλότερα από 6 mg/dL έως τον Μήνα 6. Σε αμφότερες τις μελέτες, ο αριθμός των ασθενών υπό αγωγή με Zurampic 200 mg σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη, που επέτυχε τα επίπεδα-στόχο του ουρικού οξέος ορού κάτω από 6 mg/dL έως τον Μήνα 6 και έως τον Μήνα 12, ήταν σημαντικά μεγαλύτερος συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη (βλ. Πίνακα 2).

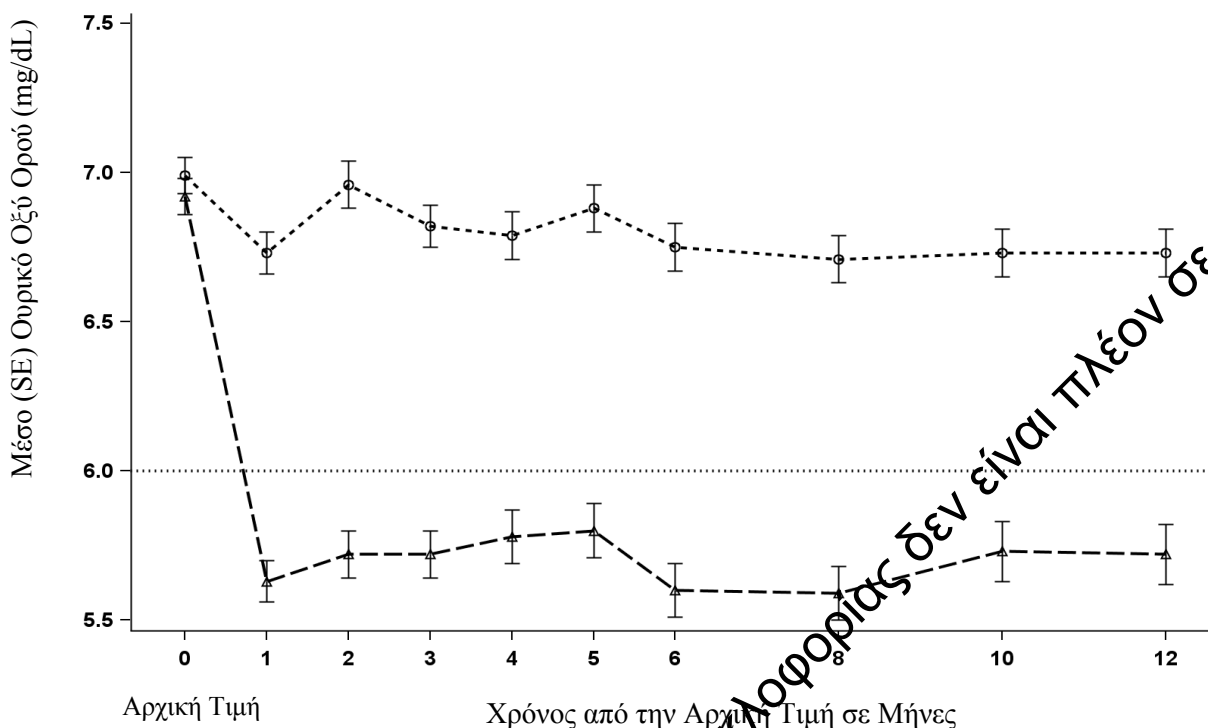
Η σταθερότητα της παρατεταμένης ανταπόκρισης καταδείχθηκε μέσω της επίτευξης των επιπέδων-στόχου του ουρικού οξέος ορού σε κάθε επίσκεψη για 3 συνεχόμενες μήνες (Μήνες 4, 5 και 6) από υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Zurampic 200 mg σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη, συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2 Ποσοστό ασθενών που επέτυχαν τον στόχο των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό (<6 mg/dL) με το Zurampic σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη – Ενοποιημένα δεδομένα των μελετών CLEAR1 και CLEAR2

	Ποσοστό ασθενών που επέτυχαν τα επίπεδα-στόχο του ουρικού οξέος στον ορό (<6,0 mg/dL) N (%)		Διαφορά στα ποσοστά (95% Δ.Ε.)
Χρονικό σημείο	Εικονικό φάρμακο + αλλοπουρινόλη N=407	Zurampic 200 mg + αλλοπουρινόλη N=405	Zurampic 200 mg έναντι εικονικού φαρμάκου
Μήνες 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21, 0,32)
Μήνας 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23, 0,36)
Μήνας 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18, 0,31)

Το Zurampic όταν προστέθηκε σε θεραπεία με αλλοπουρινόλη προκάλεσε άμεση μείωση των μέσω των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η οποία διατηρήθηκε σε βάθος χρόνου στους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία (βλ. Σχήμα 1).

Σχήμα 1 Μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε ενοποιημένες κλινικές μελέτες με το Zurampic σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση (sUA ≥ 6 mg/dL) σε αλλοπουρινόλη μόνο



Θεραπευτική Ομάδα: --o-- Εικονικό Φάρμακο + Αλλοπουρινόλη, ---Δ--- Zurampic 200mg + Αλλοπουρινόλη

Σε κάθε μια από τις μελέτες, το ποσοστό των ασθενών υπό αγωγή με Zurampic 200 mg σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη που επέτυχαν επίπεδα ουρικού οξέος ορού κάτω από 5 mg/dL έως τον Μήνα 6 (CLEAR1: 29% έναντι 10%· CLEAR2: 35% έναντι 5%) ήταν υψηλότερο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη.

Το Zurampic σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη σε τοφώδη ουρική αρθρίτιδα

Στη μελέτη CRYSTAL εντάχθηκαν ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα που είχαν μετρήσιμους τόφους. Οι ασθενείς έλαβαν φεβουξοστάτη 80 mg μία φορά ημερησίως για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε εφάπαξ ημερησίως δόσεις των Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη. Εξήντα-έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν ήπια έως μέτριο βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Πενήντα τοις εκατό των ασθενών είχαν αρχική τιμή sUA $\geq 5,0$ mg/dL μετά από 3 εβδομάδες μονοθεραπείας με φεβουξοστάτη.

Το Zurampic όταν προστέθηκε σε θεραπεία με φεβουξοστάτη προκάλεσε άμεση μείωση των μέσων επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η οποία διατηρήθηκε σε σύντομο χρόνο στους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία.

Στην υποομάδα των ασθενών με αρχική τιμή sUA $\geq 5,0$ mg/dL, μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας με φεβουξοστάτη, επιτεύχθηκε σημαντική διαφορά σε όλες τις επισκέψεις της μελέτης με το Zurampic 200 mg σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Ποσοστό ασθενών με επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό $\geq 5,0$ mg/dL κατά την έναρξη που επέτυχαν τον στόχο των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό (<5 mg/dL) με το Zurampic σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη

	Ποσοστό ασθενών που επέτυχαν τα επίπεδα-στόχο του ουρικού οξέος στον ορό ($<5,0$ mg/dL) N (%)		Διαφορά στα ποσοστά (95% Δ.Ε.)
Χρονικό σημείο	Εικονικό φάρμακο + φεβουξοστάτη 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + φεβουξοστάτη 80 mg N=59	Zurampic 200 mg έναντι εικονικού φαρμάκου
Μήνες 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12, 0,42)
Μήνας 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03, 0,38)
Μήνας 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05, 0,39)

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε συμφωνία με το γενικό πληθυσμό, το ποσοστό των ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eCrCL 30-89 mL/min) που πέτυχαν τα επίπεδα-στόχους ουρικού οξέος στον ορό τον Μήνα 6 ήταν 56% για το Zurampic 200 mg έναντι 29% για το εικονικό φάρμακο κατά την προσθήκη σε θεραπεία με αλλοπουρινόλη, και 40% για το Zurampic 200 mg έναντι 26% για το εικονικό φάρμακο κατά την προσθήκη σε θεραπεία με φεβουξοστάτη σε ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό $\geq 5,0$ mg/dL κατά την έναρξη.

Κλινικές εκβάσεις – εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας που έχρηζαν θεραπείας

Τα ποσοστά των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας που έχρηζαν θεραπείας ήταν χαμηλά και συγκρίσιμα με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών των τυχαιοποιημένων δοκιμών (μετά τη διακοπή της προφύλαξης έναντι των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας) με διάμεσες τιμές μηδέν. Στις μακροχρόνιες μη ελεγχόμενες μελέτες επέκτασης, τα ποσοστά των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας που έχρηζαν θεραπείας μειώθηκαν περαιτέρω στο 60% των ασθενών που εντάχθηκαν στις μελέτες επέκτασης και συνέχισαν θεραπεία με Zurampic 200 mg σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη ή φεβουξοστάτη για ένα επιπλέον έτος θεραπείας.

Κλινικές εκβάσεις – αποδρομή και μείωση τόφου

Στη μελέτη CRYSTAL, το ποσοστό των ατόμων που εμφάνισαν πλήρη αποδρομή (οριζόμενη ως 100% αποδρομή τουλάχιστον ενός τόφου-στόχου και απουσία επιδείνωσης σε οποιονδήποτε τόφο) ≥ 1 τόφου-στόχου ήταν υψηλότερο στην ομάδα που έλαβε Zurampic 200 mg σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη, παρότι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (26% συγκριτικά με 21%). Μετά από συνεχή θεραπεία για έως 24 μήνες με Zurampic 200 mg σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη, το ποσοστό ασθενών με πλήρη υποχώρηση τουλάχιστον ενός τόφου-στόχου αυξήθηκε στο 53% των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Zurampic σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία και την πρόληψη της υπερουριχαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λεσινουράδης είναι κατά προσέγγιση 100%. Η λεσινουράδη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης από του στόματος λεσινουράδης είτε σε κατάσταση σίτισης ή νηστείας, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C_{max}) επιτεύχθηκαν εντός 1 έως 4 ωρών. Οι εκθέσεις C_{max} και AUC της λεσινουράδης αυξήθηκαν αναλογικά με εφάπαξ δόσεις λεσινουράδης από 5 έως 1.200 mg. Σε κατάσταση σίτισης, μετά από εφάπαξ δόση λεσινουράδης 200 mg, οι γεωμετρικές μέσες C_{max} και AUC της λεσινουράδης

ήταν 6 µg/mL και 29 µg/hr/mL, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής επίδραση του λιπιδικού περιεχομένου του γεύματος στη φαρμακοκινητική της λεσινουράδης. Στις κλινικές δοκιμές, το Zurampic χορηγήθηκε με τροφή, διότι η επίδραση στη μείωση του ουρικού οξέος ήταν βελτιωμένη σε κατάσταση σίτισης.

Το Zurampic χορηγείται ως μίγμα 50:50 ατροποϊσομερών της λεσινουράδης. Η αναλογία του ατροποϊσομερούς 1 προς το ατροποϊσομερές 2 AUC(0-24) ήταν 44:56 διότι το ατροποϊσομερές 1 υπόκειται σε πιο εκτεταμένο μεταβολισμό από το ατροποϊσομερές 2, προκαλώντας χαμηλότερη έκθεση του ατροποϊσομερούς 1 στο πλάσμα έναντι του ατροποϊσομερούς 2.

Κατανομή

Η λεσινουράδη συνδέεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες πλάσματος (σε ποσοστό μεγαλύτερο του 98%), κυρίως στην αλβουμίνη. Η πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα δε μεταβάλλεται ουσιωδώς σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ο μέσος όγκος κατανομής της λεσινουράδης στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν κατά προσέγγιση 20 L μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Οι μέσες αναλογίες πλάσματος προς αίμα της AUC και της C_{max} ήταν κατά προσέγγιση 1,8, υποδηλώνοντας ότι η ραδιενέργεια περιορίστηκε κυρίως στον χώρο του πλάσματος και δεν διαπέρασε ή κατανεμήθηκε εκτεταμένα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Βιομετασχηματισμός

Η λεσινουράδη υφίσταται οξειδωτικό μεταβολισμό κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 2C9 στον ενδιάμεσο μεταβολίτη M3c (δεν ανιχνεύεται *in vivo*) και στη συνέχεια μεταβολίζεται μέσω της mEH στον μεταβολίτη M4⁺ υπάρχει ελάχιστη συνεισφορά από τα CYP1A1, CYP2C19, και CYP3A στο μεταβολισμό της λεσινουράδης. Το ατροποϊσομερές 1 μεταβολίζεται εκτενώς από το CYP2C9 ενώ το ατροποϊσομερές 2 μεταβολίζεται σε ελάχιστο βαθμό από τα CYP2C9 και CYP3A4. Είναι ασαφές εάν οι εκθέσεις των μεταβολιτών στο πλάσμα είναι ελάχιστες. Δεν είναι γνωστό εάν οι μεταβολίτες συνεισφέρουν στις επιδράσεις της λεσινουράδης αναφορικά με τη μείωση του ουρικού οξέος.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση είναι 25,6 mL/min (CV=56%). Η λεσινουράδη έχει υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης και υψηλή νεφρική κάθαρση (συνκρινόμενη με τον συνήθη ρυθμό σπειραματικής διήθησης στον άνθρωπο), υποδεικνύοντας ότι η εφευργός απέκκριση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νεφρική απέκκριση της λεσινουράδης. Εντός 7 ημερών μετά την εφάπαξ χορήγηση ραδιοσημασμένης λεσινουράδης, το 63% της ραδιοσημασμένης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 32% της χορηγηθείσας ραδιοσημασμένης δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα. Το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα (>60% της δόσης) έλαβε χώρα κατά τις πρώτες 24 ώρες. Η αμετάβλητη λεσινουράδη στα ούρα αντιστοιχούσε σε 30% της δόσης κατά προσέγγιση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής (t_{1/2}) της λεσινουράδης ήταν κατά προσέγγιση 5 ώρες μετά από μία εφάπαξ δόση. Η λεσινουράδη δεν συσσωρεύεται μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Μετά από πολλαπλές χορηγήσεις του Zurampic μία φορά ημερησίως, δεν προέκυψαν ενδείξεις χρονοεξαρτώμενων μεταβολών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και διατηρήθηκε η αναλογικότητα ως προς τη δόση.

In vitro εκτίμηση αλληλεπιδράσεων

Η λεσινουράδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και την mEH και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP1A1, CYP2C19 και CYP3A. *In vitro*, η λεσινουράδη είναι αναστολέας του CYP2C8, αλλά όχι των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 και mEH. Επιπρόσθετα, η λεσινουράδη είναι *in vitro* επαγωγέας του CYP2B6 και του CYP3A μέσω CAR/PXR. *In vivo*, η λεσινουράδη δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας των CYP2C9 και 2C8, αλλά ήπιος έως μέτριου βαθμού επαγωγέας του CYP3A. Το CYP2B6 δεν έχει μελετηθεί *in vivo*.

Η λεσινουράδη αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1, OAT1, OAT3 και OCT1. *In vitro*, η λεσινουράδη είναι αναστολέας των OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 and OCT1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Ωστόσο, η *in vivo* δράση των OATP1B1, OAT1, OAT3 και

OCT1 δεν επηρεάστηκε από τη λεσινουράδη. Η λεσινουράδη δεν αποτελεί *in vitro* αναστολέα των p-γλυκοπρωτεϊνής, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 και MATE2-K.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση κλινικών δεδομένων σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία για διάστημα μέγιστης διάρκειας 12 μηνών, εκτιμήθηκαν αυξήσεις της έκθεσης στη λεσινουράδη κατά προσέγγιση 12%, 31% και 65% σε ασθενείς με ήπια, μέτριου βαθμού και βαριά νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης της λεσινουράδης σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία έναντι εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η C_{max} και AUC της λεσινουράδης ήταν αντίστοιχα 36% και 30% υψηλότερες (200 mg) σε ασθενείς με ήπιου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (eCrCl 90 έως 89 mL/min), 20% και 73% υψηλότερες (200 mg) και 3% και 50% υψηλότερες (400 mg) σε ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (eCrCl 30 έως 59 mL/min) και 13% υψηλότερες και 113% υψηλότερες (400 mg) σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (eCrCl < 30 mL/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 400 mg της λεσινουράδης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορίας A κατά Child-Pugh) ή μέτριου βαθμού (κατηγορίας B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, η C_{max} της λεσινουράδης ήταν συγκρίσιμη και η AUC της λεσινουράδης ήταν 7% και 33% υψηλότερη, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με βαριά (κατηγορίας C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C9

Περίπου το ήμισυ της από του στόματος χορηγούμενης δόσης λεσινουράδης απομακρύνεται μέσω CYP2C9 μεταβολισμού. Η επίδραση του γονότυπου του CYP2C9 στη φαρμακοκινητική της λεσινουράδης μελετήθηκε σε 8 υγιή άτομα και 50 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα μετά την καθημερινή χορήγηση της λεσινουράδης σε εύρος δόσεων από 200 mg έως 600 mg απουσία ή παρουσία ενός αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης. Στη δόση των 400 mg, κατά τη σύγκριση με άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), αυξημένες εκθέσεις στη λεσινουράδη παρατηρήθηκαν σε άτομα ενδιάμεσης μεταβολικής ικανότητας του CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N=4], αύξηση της AUC κατά προσέγγιση 22%) και σε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], αύξηση της AUC κατά προσέγγιση 111%) συνοδευόμενες από υψηλότερη νεφρική απέκκριση της λεσινουράδης. Ωστόσο, οι ατομικές τιμές ήταν σαφώς εντός του εύρους που παρατηρήθηκε στα άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό.

Ασθενείς που είναι άγνωστο ή πιθανολογείται ότι έχουν περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C9 με βάση το προγενέστερο ιστορικό ή την εμπειρία με άλλα υποστρώματα του CYP2C9, πρέπει να χρησιμοποιούν το Zurampic με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η εθνοτική προέλευση δεν έχουν κλινικά ουσιώδη επίδραση στη φαρμακοκινητική της λεσινουράδης. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής προσομοίωσης, ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία και μειωμένη δραστηριότητα του CYP2C9 (συγχορήγηση αναστολέα του CYP2C9 ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C9) προβλέπεται ότι θα έχουν αυξημένη AUC κατά προσέγγιση 200% συγκριτικά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και μη δυσλειτουργούσα δραστηριότητα του CYP2C9.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων,

γονοτοξικότητας, δυναμικού καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

υπρομελλόζη
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
μονοϋδρική λακτόζη
κροσποβιδόνη τύπου A
στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

υπρομελλόζη
διοξείδιο τιτανίου
τριακετίνη
Ινδικοκαρμίνιο
Κυανό FCF

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του

Διάφανη (PVC/PVDC/Αλουμινίου) κυψέλη των 10 ή 14 (κυψέλες ημερολογίου) δισκίων.
Μεγέθη συσκευασίας των 10, 28, 30, 98 σε μη διάτρητες κυψέλες.
Μέγεθος συσκευασίας των 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες δοσολογικών μονάδων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κατά ειδική απαίτηση για απόρριψη. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Γερμανία
Τηλ.: +49-241-569-0

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1080/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1080/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1080/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1080/004 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1080/005 100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε δοσολογικές μονάδες)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Φεβρουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΙΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του Άρθρου 107γ, της Οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκρισή του.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να διερευνηθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε σχέση με την έκθεση στη λεσινουράδη, κυρίως σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακών διαταραχών, ο ΚΑΚ θα διεξάγει και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης παρατήρησης σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο που θα έχει συμφωνηθεί.	2ο Τρίμηνο 2019

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zurampic 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεσινουράδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λεσινουράδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1080/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1080/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1080/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1080/004 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1080/005 100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε δοσολογικές μονάδες)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν που διατίθεται με ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zurampic 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΟΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

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

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

**ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ (10 ΔΙΣΚΙΑ)
ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ
ΚΥΨΕΛΗ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ (14 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zurampic 200 mg δισκία
λεσινουράδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Grünenthal GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ. Τρι. Τετ. Πέμ. Παρ. Σαβ. Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zurampic 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λεσινουράδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zurampic και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zurampic
3. Πώς να πάρετε το Zurampic
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zurampic
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zurampic και ποια είναι η χρήση του

Το Zurampic περιέχει τη δραστική ουσία λεσινουράδη και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς μειώνοντας τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα. Το Zurampic πρέπει να λαμβάνεται μαζί με αλλοπουρινόλη ή φεβουξοστάτη, φάρμακα τα οποία αποκαλούνται "αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης" και χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας μειώνοντας την ποσότητα του ουρικού οξέος στο αίμα σας.

Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει το Zurampic εάν η ουρική σας αρθρίτιδα δεν ελέγχεται από την τρέχουσα φαρμακευτική σας θεραπεία. Πρέπει να χρησιμοποιείτε το Zurampic μαζί με είτε αλλοπουρινόλη ή με φεβουξοστάτη.

Πώς δρα το Zurampic:

Η ουρική αρθρίτιδα είναι ένα είδος αρθρίτιδας που προκαλείται από τη συσσώρευση κρυστάλλων ουρικών αλάτων γύρω από τις αρθρώσεις. Μειώνοντας την ποσότητα του ουρικού οξέος στο αίμα σας, το Zurampic σταματά αυτήν τη συσσώρευση και μπορεί να προλάβει την περαιτέρω βλάβη των αρθρώσεων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zurampic

Μην πάρετε το Zurampic:

- αν έχετε αλλεργία στη λεσινουράδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν έχετε "σύνδρομο λύσης όγκου" – μια ταχεία διάσπαση καρκινικών κυττάρων που μπορεί να προκαλέσει υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος.

- αν έχετε "σύνδρομο Lesch-Nyhan" – μια σπάνια κληρονομική νόσος που αρχίζει στην παιδική ηλικία όπου υπάρχει πολύ μεγάλη ποσότητα ουρικού οξέος στο αίμα.
- αν έχετε πολύ κακή λειτουργία των νεφρών σας ή "Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου"
- αν έχετε λάβει νεφρικό μόσχευμα
- σε περίπτωση που υποβάλλεστε σε εξωνεφρική κάθαρση.

Μην πάρετε το Zurampic εάν ισχύει για σας οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Zurampic.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zurampic.

Να προσέχετε για ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Zurampic μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς (βλ. παράγραφο 4), τα οποία μπορεί να εμφανιστούν συχνότερα σε περίπτωση που το Zurampic λαμβάνεται μόνο του (βλ. παράγραφο 3). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πραγματοποιήσετε εξετάσεις προκειμένου να αξιολογήσει τη λειτουργία των νεφρών σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας προτού πάρετε το Zurampic εάν έχετε ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλα καρδιακά προβλήματα.

Εάν η ουρική σας αρθρίτιδα επιδεινωθεί

Ορισμένα άτομα μπορεί να έχουν περισσότερα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας) όταν αρχίζουν να χρησιμοποιούν το Zurampic και κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων ή μηνών θεραπείας. Εάν αυτό συμβεί, συνεχίστε να παίρνετε το Zurampic και απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Το φάρμακο εξακολουθεί να δρα προκειμένου να μειωθεί το ουρικό οξύ. Με την πάροδο του χρόνου, οι εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας θα παρουσιάζονται λιγότερο συχνά εάν συνεχίσετε να παίρνετε το Zurampic όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα, όπως η «κολχικίνη» και «μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)». Αυτά είναι για να βοηθήσει στην πρόληψη ή τη θεραπεία των συμπτωμάτων εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας (αιφνίδιο ή έντονο πόνο και πρήξιμο μιας άρθρωσης). Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο καιρό να πάρετε τα άλλα αυτά φάρμακα.

Εξετάσεις και διαγνωστικοί έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει την επαρκή λειτουργία των νεφρών σας πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zurampic. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει την περίπτωση διακοπής του Zurampic εάν οι αιματολογικές σας εξετάσεις είναι ενδεικτικές μεταβολών της λειτουργίας των νεφρών σας (αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης αίματος) ή εάν εμφανίσετε συμπτώματα προβλημάτων στους νεφρούς. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να αρχίσετε εκ νέου τη θεραπεία με το Zurampic όταν βελτιωθεί η νεφρική σας λειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Το Zurampic δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Zurampic

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο λόγος είναι ότι το Zurampic μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το Zurampic.

Συγκεκριμένα, απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα δεδομένου ότι μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Zurampic και ο γιατρός σας θα χρειαστεί να το γνωρίζει:

- ακετυλοσαλικυλικό οξύ - για την ανακούφιση του πυρετού και του πόνου - σε δόσεις άνω των 325 mg ημερησίως
- φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, π.χ. αμλοδιπίνη
- φάρμακα για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης, π.χ. σιμβαστατίνη
- φλουκοναζόλη – για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- αμιωδαρόνη – για τη θεραπεία προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού
- βαλπροϊκό οξύ, βαλπρομίδη ή καρβαμαζεπίνη – για τη θεραπεία σπασμών (κρίσεων σπασμών), διαταραχών της διάθεσης και την πρόληψη ημικρανιών
- σιλденаφίλη – για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
- αντισυλληπτικά – χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης, περιλαμβανομένης της από του στόματος αντισύλληψης (όπως το "χάπι"), ενέσεις, έμπλαστρα και εμφυτεύματα
- ριφαμπικίνη – για τη θεραπεία της φυματίωσης
- βαρφαρίνη - για την πρόληψη και την αντιμετώπιση θρόμβων αίματος που σχηματίζονται σε κάτω άκρα, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο και την καρδιά

Εάν ισχύει για σας οποιοδήποτε από τα παραπάνω (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Zurampic.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να αποφεύγετε τη λήψη του Zurampic κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εφόσον θηλάζετε. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zurampic δεν αναμένεται ότι θα επηρεάσει την ικανότητά σας για την οδήγηση αυτοκινήτου ή τη χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το Zurampic περιέχει λακτόζη

Τα δισκία Zurampic περιέχουν λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Αν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Zurampic

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το Zurampic πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται μαζί με την πρωινή σας δόση είτε της αλλοπουρινόλης ή της φεβουξοστάτης. Η αποτυχία τήρησης αυτών των οδηγιών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τους νεφρούς (βλ. παράγραφο 4).

Ποια δόση να παίρνετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 δισκίο των 200 mg μία φορά ημερησίως το πρωί. Μην παίρνετε περισσότερα από ένα (1) δισκία Zurampic την ημέρα.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- λαμβάνεται το πρωί με τροφή και νερό
- λαμβάνετε το Zurampic την ίδια ώρα με την πρωινή σας δόση του φαρμάκου "αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης" – αλλοπουρινόλη ή φεβουξοστάτη. Εάν πάρετε το Zurampic μόνο του μπορεί να έχετε υψηλότερες πιθανότητες να εμφανίσετε προβλήματα στους νεφρούς
- πίνετε άφθονο νερό κατά τη διάρκεια της ημέρα. Δύο λίτρα αποτελούν επαρκή ποσότητα προς κατανάλωση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο του αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, πρέπει επίσης να σταματήσετε να παίρνετε το Zurampic. Το Zurampic δεν πρέπει να λαμβάνεται ποτέ

χωρίς φάρμακο "αναστολέα της οξειδάσης της ζανθίνης". Η αποτυχία τήρησης αυτών των οδηγιών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τους νεφρούς.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zurampic από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, απευθυνθείτε σε ένα γιατρό ή μεταβείτε στο πλησιέστερο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zurampic

Εάν παραλείψετε μια δόση του Zurampic, μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Να περιμένετε και να πάρετε την επόμενη σας δόση του Zurampic με την επόμενη πρωινή σας δόση της αλλοπουρινόλης ή της φεβουξοστάτης. Εάν έχετε αμφιβολίες για τον τρόπο λήψης της επόμενης δόσης σας, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zurampic

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Zurampic χωρίς οδηγία του γιατρού σας ακόμη κι αν αισθάνεστε καλύτερα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - Όχι συχνές – μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα
Σταματήστε να παίρνετε το Zurampic και επισκεφθείτε άμεσα έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς αυτές μπορεί να είναι σημάδια ενός προβλήματος με τους νεφρούς σας – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση:

- πόνο στο πλαϊνό μέρος του κορμού σας (κάτω από τα πλευρά σας και πάνω από το οστό του ισχίου σας),
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- μεταβολές της ούρησης ή δυσκολία ούρησης,
- αίσθημα κούρασης ή ασθένειας ή απώλεια όρεξης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Συχνές – μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- γρίπη,
- πονοκέφαλο,
- αύξηση της ποσότητας της κρεατινίνης στο αίμα σας – εμφανίζεται στις εξετάσεις,
- αίσθημα καύσου στο θώρακα (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση).

Όχι συχνές – μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- νεφρόλιθοι,
- αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας).

Σπάνιες – μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα

- δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων ερυθρότητας, κνησμού (φαγούρας), εξογκωμένου εξανθήματος (κνίδωσης) και δερματικού εξανθήματος κατά την έκθεση στο ηλιακό φως.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού

συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Zurampic

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή το φύλλο με τις κυψέλες μετά τη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zurampic

- η δραστική ουσία είναι η λεσινουράδη.
- κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Zurampic 200 mg περιέχει 200 mg λεσινουράδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
- πυρήνας δισκίου: υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2), κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο
- επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου, τριακετίνη, ινδικοκαρμίνιο, κυανό FCF.

Εμφάνιση του Zurampic και περιεχόμενο της συσκευασίας

Zurampic 200 mg: κυανό, ωοειδές, διαστάσεων 5,7 x 12,9 mm, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει εγχάραξη "LES200" στη μια πλευρά.

Τα δισκία Zurampic 200 mg διατίθενται σε διάφανες κυψέλες σε μεγέθη συσκευασίας των 10, 28, 30 ή 98 μη διάτρητων κυψελών και 100 x 1 διάτρητων κυψελών δοσολογικών μονάδων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße
52078 Aachen
Γερμανία
Τηλ: +49-241-569-0

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

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

España
Grünenthal Pharm. S.A.
C/Dr. Zamenhof, 36
E-28027 Madrid
Tel: +34 (01) 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

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 Breda
Tel:+31 (0)30 46370
info.nl@grunenthal.com

Norge
Grünenthal Norway AS
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

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

Ireland

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

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

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ