

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zurampic 200 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' lesinurad.

Eċċipjent b'effett maġhruf: Kull pillola fiha 52.92 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli blu, ta' 5.7 x 12.9 mm, ovali.

Il-pilloli għandhom imnaqqax "LES200" fuq naha waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zurampic, f'kombinazzjoni ma' inibitur ta' xanthine oxidase huwa indikat fl-adulti għall-kura aġġuntiva ta' iperuricemija f'pazjenti b'gotta (bi jew minghajr tofi) li ma jkunux kisbu livelli fil-mira ta' uric acid fis-serum ma' doża adegwata ta' inibitur ta' xanthine oxidase waħdu.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Zurampic hija ta' 200 mg darba kuljum filgħodu. Din hija wkoll id-doża massima (ara sezzjoni 4.4).

Il-pilloli ta' Zurampic għandhom jingħataw flimkien fl-istess hin bħala doża ta' filgħodu ta' inibitur ta' xanthine oxidase, jiġifieri allopurinol jew febuxostat. Id-doża minima rakkomandata ta' allopurinol hija ta' 300 mg, jew ta' 200 mg għal pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina [CrCL] ta' 30-59 mL/min). Jekk il-kura bl-inibitur ta' xanthine oxidase titwaqqaf, l-għoti ta' dozi b'Zurampic għandu jitwaqqaf ukoll.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jekk jonqsu milli jsegwu dawn l-istruzzjonijiet, dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' avvenimenti renali (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex iżommu ruħhom idratati sew (eż. 2 litri ta' likwidu kuljum).

Il-livell fil-mira ta' uric acid fis-serum huwa inqas minn 6 mg/dL (360 µmol/L). F'pazjenti b'sintomi tat-tofi jew b'sintomi persistenti, il-mira hija inqas minn 5 mg/dL (300 µmol/L). L-ittestjar għal-livell fil-mira ta' uric acid fis-serum jista' jitwettaq sa minn 4 ġimgħat wara li tinbeda l-kura b'Zurampic.

Meta tinbeda t-terapija, profilassi għall-irkadar tal-gotta b'colchicine jew b'medicina anti-infjammatorja mhux steroidali (NSAID) hija rakkomandata għal tal-inqas 5 xhur (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥65 sena)

M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-età (ara sezzjoni 5.2); madankollu, il-pazjenti anzjani għandhom aktar probabbiltà li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni renali (ara rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal indeboliment renali). L-esperjenza f'pazjenti anzjani hina (≥75 sena) hija limitata (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Zurampic ma għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCL inqas minn 30 mL/min), bil-marda renali fl-istadju finali jew f'pazjenti fuq dijalizi (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, lesinurad jaf ma jkunx effikaċi f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1). Zurampic ma għandux jinbeda f'riċevituri ta' trapjant tal-kliwi.

M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat (CrCL ta' 30-89 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). Zurampic għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'CrCL ta' 30 jew inqas minn 45 mL/min (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat (Child-Pugh klassijiet A u B) (ara sezzjoni 5.2). Zurampic ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever; għalhekk, ma jistgħux jingħata rakkomandazzjonijiet dwar id-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Zurampic fi tliet l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal uzu orali.

Zurampic għandu jinfied filgħodu mal-ikel u l-ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Il-pazjenti bis-sindrome tal-lisi tat-tumur jew bis-sindrome Lesch-Nyhan.

Indeboliment renali sever (CrCL inqas minn 30 mL/min), bil-marda renali fl-istadju finali, riċevituri ta' trapjant tal-kliwi jew pazjenti fuq dijalizi (ara sezzjoni 4.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Avvenimenti renali

Il-kura b'lesinurad 200 mg flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase kienet assoċjata ma' inċidenza ikbar ta' żidiet fil-kreatinina fis-serum, li huma relatati ma' żieda fl-eliminazzjoni renali ta' uric acid. Jistgħu jsejnhu reazzjonijiet avversi relatati mal-funzjoni renali wara li jinbada Zurampic (ara sezzjoni 4.8). Inċidenza akbar ta' żidiet fil-kreatinina fis-serum u reazzjonijiet avversi relatati mal-kliewi inkluż reazzjonijiet avversi serji ġiet osservata b'Zurampic 400 mg meta ngħata waħdu jew meta ngħata ma' inibitur ta' xanthine oxidase, bl-ogħla inċidenza tkun meta Zurampic ingħata bħala monoterapija. Zurampic ma għandux jintuża bħala monoterapija jew f'doża 'l fuq mid-doża rakkomandata.

L-esperjenza b'Zurampic f'pazjenti b'CrCL stmata (eCrCL) inqas minn 45 mL/min hija limitata; għalhekk, Zurampic għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'CrCL minn 30 mL/min sa inqas minn 45 mL/min.

Il-funzjoni renali għandha tiġi evalwata qabel jinbada Zurampic u ssorveljata perijodikament minn hemm 'il quddiem, eż. 4 darbiet fis-sena, abbażi ta' kunsiderazzjonijiet kliniċi tal-funzjoni renali fil-linja bażi, tnaqqis fil-volum, mard konkomitanti jew mediċini konkomitanti. Il-pazjenti b'żidiet fil-kreatinina fis-serum ta' iktar minn 1.5 drabi l-valur qabel il-kura għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib. Zurampic għandu jiġi interrott jekk il-kreatinina fis-serum tiżdied għal iktar minn darbtejn il-valur qabel il-kura jew fil-każ ta' valur assolut ta' kreatinina fis-serum ta' iktar minn 4.0 mg/dL. Il-kura għandha tiġi interrotta f'pazjenti li jirrapportaw sintomi li jistgħu jindikaw nefropatija akuta ta' uric acid inkluż uġiġh fil-ġenb, nawsja jew rimettar, u kejjel il-kreatinina fis-serum fil-pront. Zurampic ma għandux jerġa' jinbada mingħajr spjegazzjoni oħra għall-anormalitajiet ta' kreatinina fis-serum.

Mard kardjovaskulari diġà ezistenti

Zurampic mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'angina mhux stabbli, b'insuffiċjenza tal-qalb tal-klassi II jew IV tan-New York Heart Association (NYHA), bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata jew b'avveniment riċenti ta' infart mijokardijaku, puplesija, jew trombożi fil-vini fil-fond fl-aħħar 12-il xahar, minhabba dejta insuffiċjenti. Għal-pazjenti kardjovaskulari f'kundizzjoni stabbli, il-bilanċ bejn il-benefiċċju/riskju għandu jiġi vvalutat għal kull pazjent individwali fuq bażi kontinwa, filwaqt li jitqiesu l-benefiċċji meta jitnaqqsu l-valuri ta' urate meta mqabbel ma' żieda potenzjali fir-riskju kardijaku (ara sezzjoni 4.8).

Attakki akuti tal-gotta (irka tal-gotta)

Jista' jsejnh irkadar tal-gotta wara li tinbada terapija b'Zurampic. Dan huwa dovut għal tnaqqis fil-livelli ta' uric acid fis-serum li jirriżulta fil-mobilizzazzjoni ta' urate minn depożiti fit-tessut. Meta tinbada t-terapija b'Zurampic, profilassi għall-irkadar tal-gotta b'colchicine jew b'NSAID hija rakkomandata għal tal-inqas 5 xhur (ara sezzjoni 4.2).

Zurampic ma għandux għalfejn jitwaqqaf minhabba rkadar tal-gotta. L-irkadar tal-gotta għandu jiġi kkontrollat b'istess hin kif xieraq għall-pazjent individwali. Kura kontinwa b'Zurampic tnaqqas il-frekwenza ta' rkadar tal-gotta.

Fih il-lattozju

Zurampic fiħ il-lattozju. Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattozju, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glukożju-galattozju ma għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Effett tal-ġenotip CYP2C9

Il-pazjenti magħrufin li huma metabolizzaturi dgħajfin ta' CYP2C9 għandhom jiġu kkurati b'kawtela, peress li r-riskju potenzjali ta' effetti avversi relatati mal-kliewi jistgħu jiżdiedu (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Interazzjonijiet klinikament rilevanti ma' prodotti mediċinali oħrajn

Sottostrati ta' CYP3A

Lesinurad huwa induttur hafif sa moderat ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5). Effett ta' induzzjoni ta' lesinurad għandu jkun mistenni wara ġimagħtejn sa 3 ġimgħat ta' ko-amministrazzjoni kontinwa ta' Zurampic. Monitoraġġ addizzjonali tal-lipidi u l-pressjoni tad-demm huwa rrakkomandat f'pazjenti li jużaw mediċini sensitivi li jbaħxu l-lipidi fis-sottostrati ta' CYP3A (bħal lovastatin jew simvastatin) jew mediċini kontra l-pressjoni (bħal amlodipine, felodipine jew nisoldipine), peress li l-effikaċja tagħhom tista' titnaqqas (ara sezzjoni 4.5 u 4.6).

Kontraċettivi ormonali

Kontraċettivi ormonali inkluż forom orali, injettabbli, li jgħaddu minn ġol-ġilda u impjantabbli, jaf jkunux affidabbli meta jingħataw flimkien ma' Zurampic. Il-pazjenti nisa f'età li jista' jkollhom tiff għandhom jipprattikaw metodi addizzjonali ta' kontraċezzjoni u ma għandhomx jiddependu fuq kontraċezzjoni ormonali biss meta jiehdu Zurampic (ara sezzjoni 4.5).

Anzjani hafna (≥75 sena)

L-esperjenza terapewtika f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar hija limitata. Għal din tinteżza l-kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu kkurati b'Zurampic.

Iperurikemija sekondarja

Ma twettaq ebda studju f'pazjenti b'iperurikemija sekondarja (inkluż pazjenti li rċevew trapjanti tal-organi).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Saliċilati

Saliċilati f'dozi ogħla minn 325 mg kuljum jistgħu jnaqqsu l-attività ta' tnaqqis ta' uric acid fis-serum ta' lesinurad u ma għandhomx jingħataw flimkien ma' Zurampic. Tnaqqis konsistenti fl-uric acid fis-serum kien osservat f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu doża baxxa tal-acetylsalicylic acid fl-istudji kliniċi kkontrollati bi placebo flimkien ma' allopurinol jew febuxostat. M'hemm ebda restrizzjoni għal dozi ta' saliċilati ta' 325 mg jew inqas kuljum (jiġifieri għal protezzjoni kardjovaskulari).

Dijuretiċi ta' thiazide

Tnaqqis konsistenti fl-uric acid kien osservat f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu dijuretiċi ta' thiazide fl-istudji kliniċi kkontrollati bi placebo flimkien ma' allopurinol jew febuxostat.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' lesinurad fuq prodotti mediċinali oħrajn:

Sottostrati ta' CYP3A

Indużjoni hafifa sa moderata ta' CYP3A minn lesinurad tista' tnaqqas l-espożizzjonijiet ta' mediċini magħtija flimkien fil-plażma li huma sottostrati sensitivi ta' CYP3A. Fi studji ta' interazzjoni li saru f'individwi b'saħħithom b'Zurampic u sottostrati ta' CYP3A, lesinurad naqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' sildenafil u amlodipine. L-inibituri ta' HMG-CoA reductase li huma sottostrati sensitivi ta' CYP3A jistgħu jinteraġixxu ma' lesinurad. Fil-provi kliniċi, proporzjon akbar ta' pazjenti li užaw mediċini li jnaqqsu l-lipidi jew kontra pressjoni għolja li kienu sottostrati ta' CYP3A, kellhom bżonn ta' bidla fil-prodott mediċinali konkometanti meta ġew ikkurati b'Zurampic 200 mg flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase, meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase (35 % meta mqabbla ma' 28 %, rispettivament). Il-possibbiltà ta' tnaqqis fl-effikaċja ta' prodotti mediċinali konkometanti li huma sottostrati ta' CYP3A għandha tiġi kkunsidrata u l-effikaċja tagħhom (eż. pressjoni tad-demm u livelli ta' kolesterol) għandha tiġi ssorveljata (ara sezzjoni 4.4).

Warfarin

Fi studju tal-interazzjoni mwettaq f'individwi b'saħħithom b'dozi multipli ta' Zurampic 400 mg u warfarin f'doża wahda (25 mg), lesinurad wassal għal tnaqqis fl-espożizzjoni ta' *R*-warfarin (l-enantiomer inqas attiv) u ma kellu ebda effett fuq l-esponiment ta' *S*-warfarin (l-enantiomer iktar attiv). Barra minn hekk, lesinurad wassal għal tnaqqis ta' 6-8% fil-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) u l-Hin tal-Prothrombin (PT). L-iskeda ta' monitoraġġ INR standard għandha tiġi applikata, u ma hemm bżonn ta' ebda azzjoni ulterjuri.

Kontraċettivi ormonali

Lesinurad huwa induttur hafif sa moderat ta' CYP3A u għaldaqstant jista' jibaxxi l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' xi kontraċettivi ormonali, u b'hekk inaqqas l-effikaċja kontraċettiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Sottostrati ta' CYP2B6

Abbażi ta' dejta *in vitro*, lesinurad jista' jkun induttur hafif ta' CYP2B6 iżda din l-interazzjoni ma gietx studjata klinikament. Għalhekk, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu ssorvelajti għal tnaqqis fl-effikaċja tas-sottostrati ta' CYP2B6 (eż. bupropion, efavirenz) meta jingħata ma' Zurampic.

Abbażi ta' studji ta' interazzjoni tal-medicina f'individwi b'saħħithom jew f'pazjenti b'gotta, Zurampic ma għandux interazzjonijiet klinikament sinifikanti ma' NSAIDs (naoroxen u indomethacin), colchicine, repaglinide, tolbutamide, febuxostat jew allopurinol. Zurampic naqqas bi ftit l-espożizzjoni ta' oxypurinol (sottostrat ta' URAT1), il-metabolit ewlieni ta' allopurinol; madankollu, l-effett li jibaxxi l-uric acid tal-kombinazzjoni ma' allopurinol kien sinifikatament ikbar milli għal xi sustanza minnhom.

Effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq lesinurad:

Inibituri u indutturi ta' CYP2C9

L-espożizzjoni għal Lesinurad tiżdied meta jingħata firrkien ma' inibituri ta' CYP2C9. Fluconazole, inibitur moderat ta' CYP2C9, żid l-AUC (56 %) u s-C_{max} (38 %) ta' lesinurad, kif ukoll l-ammont ta' lesinurad eliminat kif inhu mal-awrina. Inibituri moderati oħrajn ta' CYP2C9, bħal amiodarone, huma mistennija wkoll li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' lesinurad b'grad simili. Għalhekk, huwa rrakkomandat li Zurampic għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jiehdu inibituri moderati ta' CYP2C9. L-espożizzjoni għal lesinurad hija mistennija li tonqos meta jingħata ma' indutturi ta' CYP2C9 (eż. carbamazepine, induttur moderat ta' CYP2C9). Issorvelja għal tnaqqis fl-effikaċja meta Zurampic jingħata ma' induttur ta' CYP2C9.

Rifampin

Rifampin, inibitur ta' CYP2C9 u induttur ta' CYP2C9, naqqas l-espożizzjoni għal lesinurad u naqqas ftit l-ammont ta' lesinurad eliminat kif inhu fl-awrina bl-ebda effett klinikament rilevanti. In-nuqqas ta' interazzjoni osservata tista' tkun minhabba l-kombinazzjoni tal-induzzjoni ta' CYP2C9 u l-inibizzjoni ta' CYP1B1 u 1B3.

Inibituri ta' epoxide hydrolase

L-inibituri ta' Epoxide Hydrolase mikrożomali (mEH) (eż. valproic acid, valpromide) jistgħu jinterferixxu mal-metabolizmu ta' lesinurad. Zurampic ma għandux jingħata ma' inibituri ta' mEH.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' lesinurad f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fir-rigward ta' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala mizura ta' prekawzjoni, huwa preferribbli li waqt tqala, Zurampic ma jintużax. Pazjenti nisa bil-potenzjal li jkollhom it-tfal ma għandhomx jiddependu fuq kontraċezzjoni ormonali biss meta jiehdu

Zurampic (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Treddigh

Dejta farmakodinamika/tossikologika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' lesinurad fil-halib tas-sider. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Zurampic m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effett ta' lesinurad fuq il-fertilità fil-bnedmin ma giex studjat. Fil-firien, ma kien hemm ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità b'lesinurad (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lesinurad m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Zurampic 200 mg kienet evalwata fi provi kliniċi ta' terapija kkombinata ta' Fazi 3 (inklużi studji ta' estensjoni). L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni huma influwenza, marda ta' rifluss gastro-esofagali, uġigh ta' ras u zieda fil-kreatinina fid-demmi. Ir-reazzjonijiet avversi serji, insuffiċjenza renali, indeboliment renali u nefrolitjasi sehhew b'mod mhux komuni (inqas minn każ f'kull 100 pazjent) (ara t-Tabella 1). Fil-provi kliniċi, il-biċċa l-kbira ta' reazzjonijiet avversi kienu hfief jew moderati fl-intensità tagħhom u għadew b'kura kontinwa ta' Zurampic. L-aktar reazzjoni avversa komuni li twassal għat-twaqqif ta' Zurampic kienet zieda fil-kreatinina fid-demmi (0.8 %).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekwenza u s-Sistema tal-Klassifika tal-Organi. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10,000$).

Tabella 1 telenka fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi identifikati fi studji kliniċi b'pazjenti li rċeview Zurampic 200 mg darba kuljum fl-insurta ma' inibitur ta' xanthine oxidase, allopurinol jew febuxostat.

Tabella1 Reazzjonijiet avversi skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Influwenza		
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			Sensittività eċċessiva*
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>		Deidratazzjoni	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Uġigh ta' ras		
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Mard ta' rifluss gastro-esofagali		
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Insuffiċjenza renali* Indeboliment renali Nefrolitjasi	

¹Fotodermatozi, reazzjoni ta' fotosensittività, dermatite allergika, ħakk u urtikarja.

** Tinkludi t-termini ppreferuti: insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali kronika u insuffiċjenza renali akuta.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Avvenimenti renali

Zurampic jikkawża żieda fl-eliminazzjoni ta' uric acid mill-kliewi, li tista' twassal għal żidiet temporanji fil-kreatinina fis-serum, reazzjonijiet avversi relatati mal-kliewi u ġebel fil-kliewi. Għalkemm ġew studjati dozi oħrajn, id-doża rrakkomandata ta' Zurampic hija ta' 200 mg darba kuljum flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase.

Fi tliet provi kkontrollati bi placebo ta' 12-il xahar ta' Zurampic flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase meta mqabbel ma' inibitur ta' oxidase xanthine wahdu (placebo), kien hemm żidiet fil-kreatinina fis-serum ta' bejn 1.5 u darbtejn fuq il-linja bazi f' 3.9% tal-pazjenti fuq Zurampic 200 mg, 10.0% tal-pazjenti fuq Zurampic 400 mg u 2.3% fuq placebo; kien hemm żidiet fil-kreatinina fis-serum ta' darbtejn jew iktar fuq il-linja bazi f' 1.8 % tal-pazjenti fuq Zurampic 200 mg, 6.7 % tal-pazjenti fuq Zurampic 400 mg u 0 % fuq placebo. Dawn l-elevazzjonijiet fil-kreatinina fis-serum ġeneralment għaddew, hafna minnhom minghajr ma twaqqfet il-kura. Reazzjonijiet avversi relatati mal-kliewi kienu rrapportati f' pazjenti kkurati b' Zurampic 200 mg (5.7 %) u Zurampic 400 mg (11.8 %) meta mqabbel ma' placebo (4.5 %), li rriżultaw fit-twaqqif tal-kura f' 1.2 %, 3.3 % u 1 %, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). L-iktar reazzjoni avversa relatata mal-kliewi frekwenti kienet żieda fil-kreatinina fid-demm (4.3% b' Zurampic 200 mg u 7.8% b' Zurampic 400 mg meta mqabbel ma' 2.3% bi placebo). F' pazjenti b' indeboliment renali moderat, l-inċidenza ta' reazzjonijiet relatati mal-kliewi kienet simili fil-gruppi ta' kura kollha: Zurampic 200 mg (12.7 %), Zurampic 400 mg (16.3 %) u placebo (13.3 %). Reazzjonijiet avversi serji relatati mal-kliewi, eż. insuffiċjenza renali akuta u indeboliment renali, ġew irrapportati f' pazjenti kkurati b' lesinurad 400 mg (1 %) u placebo (0.4 %) u fl-ebda pazjenti fuq lesinurad 200 mg. Inkluż l-istudji ta' estensjoni fit-tul tal-kombinazzjoni, l-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi serji relatati mal-kliewi (inkluż insuffiċjenza renali akuta) għal kull 100 sena pazjent ta' espożizzjoni kienu 0.4 u 1.4 għal Zurampic 200 mg u Zurampic 400 mg f' kombinazzjoni ma' inibitur ta' xanthine oxidase, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Dejta minn studji ta' estensjoni fit-tul sa 24 xahar żvelaw profil ta' sigurtà renali konsistenti ma' dak osservat fl-istudjikkontrollati bi placebo.

Fi studju ta' monoterapija kkontrollat bi placebo, double blind, ta' 6 xhur b' Zurampic, ġew irrapportati reazzjonijiet avversi relatati mal-kliewi u reazzjonijiet avversi serji relatati mal-kliewi (inkluża insuffiċjenza renali akuta) f' 17.8 % u 4.7 % tal-pazjenti rispettivament, li ngħataw Zurampic 400 mg biss u fl-ebda pazjenti li ngħataw placebo (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fost ir-reazzjonijiet serji avversi relatati mal-kliewi: insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta u indeboliment renali kienu rrapportati f' 1.9 %, 1.9 % u 0.9 % rispettivament, tal-pazjenti li rċewew monoterapija b' lesinurad 400 mg u fl-ebda pazjenti li ngħataw placebo. Peress li l-inċidenza ta' avvenimenti avversi relatati mal-kliewi żiedet bil-monoterapija meta mqabbel ma' terapija kkombinata b' inibitur ta' xanthine oxidase, Zurampic ma għandux jintuża bħala monoterapija (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Il-pazjenti bi storja ta' ġebel fil-kliewi thallew jidhlu fl-istudji ta' 12-il xahar ta' Zurampic flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase. F' dawn l-istudji, ġew irrapportati reazzjonijiet avversi minhabba ġebel fil-kliewi (b' nefrolitjasi tkun l-aktar wahda frekwenti) f' pazjenti kkurati b' Zurampic (200 mg (0.6 %), Zurampic 400 mg (2.5 %) u placebo (1.7 %).

Tabella 2 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi relatati mal-kliewi u ma' ġebel fil-kliewi fi studji kliniċi b' pazjenti li rċewew Zurampic 200 mg darba kuljum flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase.

Sigurtà kardjovaskulari

Fi studji kliniċi, b' terapija kkombinata kkontrollati bi placebo, double-blind, randomizzati, l-inċidenzi tal-pazjenti b' Avvenimenti Kardjovaskulari Avversi Ewlenin agġuntivi (mewt CV, infart mijokardijaku mhux fatali jew puplesija mhux fatali) għal kull 100 sena tal-pazjent ta' espożizzjoni

kieniu: 0.71 (95% CI 0.23, 2.21) għal placebo, 0.96 (95% CI 0.36, 2.57) għal Zurampic 200 mg, u 1.94 (95% CI 0.97, 3.87) għal Zurampic 400 mg, meta ntużaw flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase. Relazzjoni kawżali b' Zurampic ma gietx stabbilita. Il-pazjenti kollha b' Avveniment Kardjovaskulari Avvers Ewlieni kkurati b' Zurampic 200 mg kellhom storja ta' insuffiċjenza kardijaka, puplesija jew infart mijokardijaku. Analizzjiet post-hoc f' sottogrupp ta' pazjenti b' riskju kardjovaskulari għoli fil-linja bażi (kif iddefinit minn attakk iskemiku temporanju, angina pectoris, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, mard vaskulari periferali, u/jew puplessija), urew li l-inċidenza ta' Avvenimenti Kardjovaskulari Avversi Maġġuri kienet 1/52 għal placebo u 4/53 għal Zurampic 200 mg, meta jintuża ma' inibitur ta' oxidase xanthine.

Sensittività eċċessiva

Każijiet rari ta' sensittività eċċessiva (fotodermatozi, reazzjoni ta' fotosensittività, dermatite allergika, prurite u urtikarja) ġew irrapportati b' lesinurad matul il-programm kliniku. Ebda każ minn dawn ma kien serju jew kellu bżonn ta' rikoveru l-isptar.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti b' indeboliment renali

Ebda differenza ġenerali fis-sigurtà ta' Zurampic ma giet osservata f' pazjenti b' indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi (eCrCL ta' 30-89 mL/min) meta mqabbel ma' pazjenti b' funzjoni tal-kliwi normali (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitlibba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda kura speċifika fl-avveniment ta' doża eċċessiva, u s-sintomi ta' doża eċċessiva mhumiex determinati. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu kkontrollati b' kura sintomatika u ta' appoġġ inkluż idratazzjoni adegwata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet kontra l-gotta, preparazzjonijiet li jzidu l-eliminazzjoni ta' uric acid

Kodiċi ATC: M04AB05

Mekkanizmu ta' azzjoni

Lesinurad huwa inibitur ta' riassorbiment selettiv ta' uric acid li jinibixxi t-trasportatur ta' uric acid URAT1. URAT1 huwa responsabbli għall-maġġoranza tar-riassorbiment ta' uric acid iffiltrat mil-lumen tubulari tal-kliwi. Billi jinibixxi URAT1, lesinurad iżid l-eliminazzjoni ta' uric acid u b'hekk ibaxxi l-uric acid fis-serum (sUA). Lesinurad jinibixxi wkoll OAT4, trasportatur ta' uric acid involut f'iperurikemija kkaġunata minn dijuretiki.

Lesinurad, meta jingħata ma' inibitur ta' xanthine oxidase, iżid l-eliminazzjoni ta' uric acid u jnaqqas il-produzzjoni ta' uric acid li tirriżulta f' tnaqqis akbar ta' sUA. Lesinurad għandu jintuża biss f' kombinazzjoni mal-inibitur ta' XO peress li l-użu ta' kombinazzjoni jnaqqas l-ammont ta' uric acid disponibbli għall-eliminazzjoni u jnaqqas ir-riskju ta' avvenimenti relatati mal-kliwi.

Effetti farmakodinamici

Effetti fuq uric acid fis-serum u l-eliminazzjoni urinarja ta' uric acid

F'individwi b'saħħithom, lesinurad 200 mg naqqas il-livelli ta' sUA u zied l-eliminazzjoni mill-kliewi u l-eskrezzjoni frazzjonali tal-uric acid. It-tnaqqis medju fl-sUA wara l-ghoti ta' Zurampic 200 mg wahdu kien ta' madwar 46% u 26% wara 6 sigħat u 24 siegħa mill-ghoti tad-doża, rispettivament. Meta Zurampic 200 mg kien miżjud mal-inibitur ta' xanthine oxidase (jigifieri febuxostat), kienu osservati 25% u 19% ta' tnaqqis fl-sUA wara 6 sigħat u 24 siegħa mill-ghoti tad-doża, rispettivament.

Effett fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka

Lesinurad f'dozi sa 1,600 mg ma weriex effett fuq il-parametri tal-ECG (inkluż l-intervall QTc) f'individwi b'saħħithom.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Zurampic 200 mg u 400 mg darba kuljum giet studjata fi 3 studji klinici, ikkontrollati bi placebo, double-blind, randomizzati, multicentriċi f'1,537 pazjent adult (13% minn dawn il-pazjenti kienu anzjani, li għandhom aktar minn 65 sena) b'iperurikemija u gotta flimkien ma' inibitur ta' xanthine oxidase, allopurinol (CLEAR1 u CLEAR2) jew febuxostat (CRYSTAL). L-istudji kollha kellhom durata ta' 12-il xahar u l-pazjenti ngħataw profilassi għal irkadar tal-gotta b'corticocine jew NSAIDs matul l-ewwel 5 xhur ta' kura b'lesinurad.

Abbażi ta' dawn l-istudji, Zurampic huwa rrakkomandat biss f'doża ta' ta' 200 mg darba kuljum flimkien mal-inibitur ta' xanthine oxidase (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

Zurampic bhala zieda ma' allopurinol f'pazjenti li ma rrisponderx b'nod adegwat

Il-pazjenti rreġistrati għal CLEAR1 u CLEAR2 b'gotta li kienu f'id-doża stabbli ta' allopurinol ta' mill-inqas 300 mg (jew 200 mg għal indeboliment renali moderat), kellhom livelli ta' uric acid fis-serum ta' aktar minn 6.5 mg/dL u rrapportaw tal-inqas żewġ każijiet ta' rkadar tal-gotta fit-12-il xahar ta' qabel. Fiz-żewġ studji, 61 % tal-pazjenti kellhom indeboliment renali hafif jew moderat u 19 % kellhom tofi fil-linja bażi. Il-pazjenti komplew id-doża tagħhom ta' allopurinol u kienu randomizzati 1:1:1 biex jirċievu Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg, jew placebo darba kuljum.

Il-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja kien f' CLEAR1 kif ukoll f' CLEAR2 kien il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu livell fil-mira ta' uric acid fis-serum ta' inqas minn 6 mg/dL sa Xahar 6. Fiz-żewġ studji, numru ferm akbar ta' pazjenti kkurati b' Zurampic 200 mg flimkien ma' allopurinol laħqu l-livell fil-mira ta' uric acid fis-serum ta' inqas minn 6 mg/dL sa Xahar 6 u sa Xahar 12 meta mqabbel ma' pazjenti li rċeview placebo flimkien ma' allopurinol (ara Tabella 2).

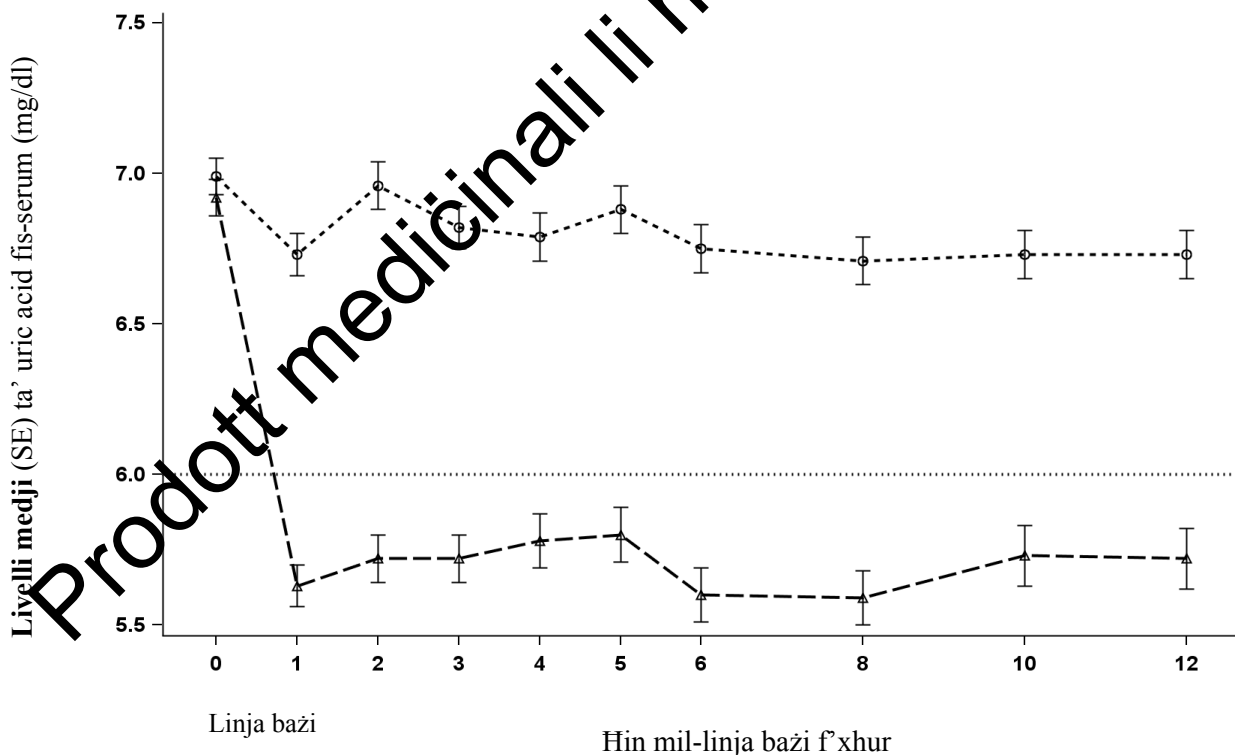
L-istabbiltà tar-rispons sossant intweriet bi proporzjon akbar ta' pazjenti kkurati b' Zurampic 200 mg f'kombinazzjoni ma' allopurinol li laħqu l-livell fil-mira ta' uric acid fis-serum f'kull vista għal 3 xhur konsekuttivi (Xahar 4, 5 u 6) meta mqabbel mal-pazjenti kkurati bi placebo flimkien ma' allopurinol (ara Tabella 2).

Tabella 2 Proporzjon ta' pazjenti li laħqu livelli fil-mira ta' uric acid fis-serum (<6 mg/dL) b'Zurampic f'kombinazzjoni ma' allopurinol - Dejta miġbura mill-istudji CLEAR1 u CLEAR2

	Proporzjon ta' pazjenti li laħqu l-mira ta' uric acid fis-serum (<6.0 mg/dL) N (%)		Differenza fil-proporzjon (95 % C.I.)
Punt ta' żmien	Plaċebo + allopurinol N=407	Zurampic 200 mg + allopurinol N=405	Zurampic 200 mg vs. plaċebo
Xahar 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0.26 (0.21, 0.32)
Xahar 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0.25 (0.23, 0.36)
Xahar 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0.24 (0.18, 0.31)

Zurampic meta mizjud ma' allopurinol ikkawża tnaqqis immedjat fil-livell medji tal-uric acid fis-serum, meta mqabbel ma' plaċebo, li kienu sostnuti fuq perjodu ta' żmien twil, f'dawk il-pazjenti li komplew il-kura (ara Figura 1).

Figura 1 Livelli medji ta' uric acid fis-serum fi studji CLEAR1 u CLEAR2 miġbura b'Zurampic f'kombinazzjoni ma' allopurinol f'pazjenti b'rispons inadegwat (sUA ≥6 mg/dL) għal monoterapija wahdu



Grupp ta' kura: --o-- Plaċebo + Allopurinol, --△-- Zurampic 200mg + Allopurinol

F'kull wiehed minn dawn l-istudji, proporzjon akbar ta' pazjenti kkurati b'Zurampic 200 mg flimkien ma' allopurinol meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' allopurinol laħqu uric acid fis-serum ta' inqas minn 5 mg/dL sa Xahar 6 (CLEAR1: 29 % meta mqabbel ma' 10 %; CLEAR2: 35 % meta mqabbel ma' 5 %).

Zurampic flimkien ma' febuxostat f'gotta tat-tofus

CRYSTAL arrwola pazjenti b'tofi li tista' titkejjel. Il-pazjenti nghataw febuxostat 80 mg darba kuljum għal 3 ġimghat u mbagħad kienu randomizzati 1:1:1 għal dozi ta' darba kuljum ta' Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg, jew placebo flimkien ma' febuxostat. Sitta u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom indeboliment renali hafif sa moderat. Hamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom SUA fil-linja baži ta' ≥ 5.0 mg/dL, li kienet wara 3 ġimghat ta' kura b'febuxostat wahdu.

Zurampic meta miżjud ma' febuxostat ikkawża tnaqqis immedjat fil-livelli medji tal-uric acid, meta mqabbel ma' placebo, li kienu sostnuti fuq perjodu ta' żmien twil f'dawk il-pazjenti li komplew il-kura.

Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'sUA fil-linja baži ≥ 5.0 mg/dL, wara 3 ġimghat ta' terapja b'febuxostat, intlaħqet differenza sinifikanti fil-visti ta' studju kollha għal Zurampic 200 mg flimkien ma' febuxostat meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' febuxostat (ara Tabella 3).

Tabella 3 Proporzjon ta' pazjenti b'sUA fil-linja baži ≥ 5.0 mg/dL li laħqu livelli fil-mira ta' uric acid fis-serum (< 5 mg/dL) b'Zurampic flimkien ma' febuxostat

	Proporzjon ta' pazjenti li laħqu l-Mira ta' uric acid fis-serum (< 5.0 mg/dL) N(%)		Differenza fil-proporzjon (95 % C.I.)
Punt ta' żmien	Placebo + febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg vs. placebo
Xahar 4, 5, 6	6 (12 %)	23 (39 %)	0.27 (0.12, 0.42)
Xahar 6	12 (24 %)	26 (44 %)	0.21 (0.03, 0.38)
Xahar 12	12 (24 %)	27 (46 %)	0.22 (0.05, 0.39)

Punt ta' tmiem primarju f'pazjenti b'indeboliment renali

B'mod konsistenti mal-popolazzjoni globali, il-proporzjon ta' pazjenti b'indeboliment renali hafif sa moderat (eCrCl > 30 -89 mL/min) li laħqu l-livelli fil-mira ta' uric acid fis-serum wara 6 Xhur kien 56% għal Zurampic 200 mg meta mqabbel ma' 29% għal placebo meta miżjuda ma' allopurinol, u 40% għal Zurampic 200 mg meta mqabbel ma' 26% għal placebo meta miżjud ma' febuxostat f'pazjenti b'sUA fil-linja baži ≥ 5.0 mg/dL.

Eżiti kliniċi - irkadar tal-gotta li jeħtieġ kura

Ir-rati ta' rkadar tal-gotta li jeħtieġu kura kienu baxxi u paragonabbli għall-placebo fl-aħħar 6 xhur ta' provi randomizzati (wara li twaqqfet il-profilassi għall-irkadar tal-gotta) b'punteġġi medji ta' zero. Fil-provi ta' estensjoni mhux ikkontrollati fit-tul, ir-rati ta' rkadar tal-gotta li jeħtieġu kura naqsu iktar fis-60% tal-individwi li daħlu l-istudji ta' estensjoni u komplew l-kura b'Zurampic 200 mg flimkien ma' allopurinol jew febuxostat sa sena addizzjonali ta' kura.

Eżiti kliniċi - riżoluzzjoni u tnaqqis fit-tofus

Fi CRYSTAL, il-proporzjon ta' individwi li kellhom riżoluzzjoni kompleta (iddefinita bhala riżoluzzjoni ta' 100 % ta' mill-inqas tofus fil-mira wiehed u l-ebda tofus uniku li juri progress) ta' ≥ 1 tofus fil-mira kien ogħla fil-grupp ikkurat b'Zurampic 200 mg flimkien ma' febuxostat meta mqabbel

ma' placebo flimkien ma' febuxostat, għalkemm id-differenza ma kinitx statistikament differenti (26 % meta' mqabbel ma' 21 %). Wara kura kontinwa għal sa 24 xhur fuq Zurampic 200 mg flimkien ma' febuxostat, il-proporzjon ta' individwi li esperjenzaw għajbien komplet ta' mill-inqas tofus wiehed fil-mira żdied għal 53% tal-individwi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b' Zurampic f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika, għall-kura u l-prevenzjoni ta' iperurikemija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' lesinurad hija ta' madwar 100 %. Lesinurad huwa assorbit madwar 100% wara li jingħata mill-halq. Wara l-ghoti ta' doża orali waħdanija ta' lesinurad fi stat sajjem jew wara mal-ikel, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) intlahqu bejn siegħa u 4 sığħat wara. Is-sinjura ta' C_{max} u l-espożizzjonijiet AUC ta' lesinurad żdiedu b' mod proporzjonali b' doži waħdiena ta' lesinurad minn 5 sa 1200 mg. Fl-istat sajjem, wara doża waħda ta' lesinurad 200 g, il-medja ġeometrika ta' C_{max} u l-AUC ta' lesinurad kienet 6 $\mu\text{g/mL}$ u 29 $\mu\text{g/hr/mL}$, rispettivament. Ma kien hemm ebda influwenza evidenti tal-kontenut ta' xaham fl-ikel fuq il-farmakokinetika ta' lesinurad. Fi provi kliniċi, Zurampic ingħata mal-ikel, peress li t-tnaqqis ta' uric acid ittejjeb f' kundizzjonijiet mitmugħa.

Zurampic jingħata bhala tahlita 50:50 ta' atropisomers ta' lesinurad. Il-proporzjon ta' AUC(0-24) ta' atropisomer 1 ma' atropisomer 2 kien ta' 44:56 peress li atropisomer 1 jgħaddi minn metabolizmu iktar estensiv minn atropisomer 2, u dan iwassal biex atropisomer 2 jikkollu espożizzjoni fil-plażma iktar baxxa minn atropisomer 2.

Distribuzzjoni

Lesinurad jehel hafna ma' proteini fil-plażma (aktar minn 98 %), b' mod ewlieni mal-albumina. It-twaħħil mal-proteina tal-plażma ma jinbidilx b' mod sinifikanti f' pazjenti b' indeboliment renal jew epatiku. Il-volum medju fi stat fiss ta' distribuzzjoni ta' lesinurad kien ta' madwar 20 L wara doża ġg ġol-vina. Il-proporzjonijiet medji ta' plazma tad-demmm ta' AUC u C_{max} ta' lesinurad kienu madwar 1.8, u dan jindika li r-radjuattività kienet ta' biċċa l-kbira inkluża fil-ispazju fil-plażma u ma ppenetratx jew qasmitx b' mod estensiv fiċ-ċelloli nomor tad-demmm.

Bijotrasformazzjoni

Lesinurad jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv prinċipalment permezz ta' cytochrome (CYP) 2C9 għall-metabolit intermedju M3c (mhux misjub *in vivo*) u huwa sussegwentement metabolizzat minn mEH għall-metabolit M4. Hemm kontribuzzjoni minima minn CYP1A1, CYP2C19, u CYP3A għall-metabolizmu ta' lesinurad. Atropisomer 1 huwa metabolizzat b' mod estensiv minn CYP2C9 filwaqt li atropisomer 2 huwa metabolizzat b' mod minimu kemm minn CYP2C9 kif ukoll minn CYP3A4. Mhuwiex ċar jekk l-espożizzjonijiet fil-plażma għall-metaboliti huma minimi. Il-metaboliti mhuwiex magħrufa li jikkontribwixxu għall-effetti ta' tnaqqis tal-uric acid minn lesinurad.

Eliminazzjoni

It-tneħħija renali hija 25.6 mL/min (CV=56 %). Lesinurad jehel hafna mal-proteina u t-tneħħija mill-kliwi hija għolja (meta mqabbel ma' rata ta' filtrazzjoni glomerulari tal-bniedem tipika), li tindika li s-sekrezzjoni attiva għandha rwol importanti fit-tneħħija mill-kliwi ta' lesinurad. Fi żmien 7 ijiem wara doża ġg waħdiena ta' lesinurad radjutikkettat, 63 % tad-doża radjuattiva mogħtija kienet irkuprata fl-awrina u 32 % tad-doża radjuattiva mogħtija kienet irkuprata fl-ippurgar. Il-biċċa l-kbira tar-radjuattività rkuprata fl-awrina (>60 % tad-doża) sehhet fl-ewwel 24 siegħa. Lesinurad mhux mibdul ammonta għal madwar 30 % tad-doża. Il-half-life ta' eliminazzjoni ($t_{1/2}$) ta' lesinurad kienet madwar 5 sığħat wara doża waħdanija. Lesinurad ma jakkumulax wara doži multipli.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara doża ġg ta' darba kuljum multiplu ta' Zurampic, ma kien hemm ebda evidenza ta' bidliet dipendenti fuq il-hin f' karatteristiċi farmakokinetiċi u l-proporzjonalità tad-doża nżammet.

Valutazzjonijiet *in vitro* tal-interazzjonijiet

Lesinurad huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP2C9 u mEH, u b' mod inqas estensiv minn CYP1A1, CYP2C19 u CYP3A. *In vitro*, lesinurad huwa inibitur ta' CYP2C8, iżda mhux ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 u mEH. Barra minn hekk, lesinurad huwa inibitur *in vitro* ta' CYP2B6 u CYP3A permezz ta' CAR/PXR. *In vivo*, lesinurad la huwa inibitur u lanqas induttur ta' CYP2C9 u 2C8, iżda induttur hafif sa moderat ta' CYP3A. CYP2B6 ma ġiex studjat *in vivo*.

Lesinurad huwa sottostrat ta' OATP1B1, OAT1, OAT3 u OCT1. *In vitro*, lesinurad huwa inibitur ta' OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 u OCT1 f'konċentrazzjonijiet fil-plażma klinikament rilevanti. Madankollu, l-attività *in vivo* ta' OATP1B1, OAT1, OAT3 u OCT1 ma kinitx affettwata minn lesinurad. Lesinurad mhuwiex inibitur *in vitro* tal-glikoproteina-P, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 u MATE2-K.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tad-dejta klinika f'pazjenti b'gotta kumulati sa 12-il xahar stmat židiet fl-espożizzjoni għal lesinurad ta' madwar 12 %, 31 % u 65 % f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, rispettivament, meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali.

Wara għoti ta' doża waħdanija ta' lesinurad lil individwi b'indeboliment renali meta mqabbla ma' dawg b'funzjoni renali normali, is-C_{max} u l-AUC ta' lesinurad, rispettivament, kienu 36 % u 30 % oghla (200 mg) f'pazjenti b'indeboliment renali hafif (eCrCL 60 sa 89 mL/min), 20 % u 73 % oghla (200 mg) u 3 % u 50 % oghla (400 mg) f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (eCrCL 30 sa 59 mL/min), u 13 % oghla u 113 % oghla (400 mg) f'pazjenti b'indeboliment renali sever (eCrCL <30 mL/min).

Indeboliment epatiku

Wara għoti ta' doża waħdanija ta' lesinurad f'400 mg f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh klassi A) jew moderat (Child-Pugh klassi B), is-C_{max} ta' lesinurad kien paragonabbli u l-AUC ta' lesinurad kien 7 % u 33 % oghla, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni epatika normali. M'hemm ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku (Child-Pugh klassi C) sever.

Metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C9

Madwar nofs id-doża orali ta' lesinurad titnehha permezz tal-metabolizmu ta' CYP2C9. L-effett tal-ġenotip CYP2C9 fuq il-farmakokinetika ta' lesinurad kien studjat fi 8 individwi b'saħħithom u 59 pazjent b'gotta kumulati dożaġġ ta' kuljum ta' lesinurad li jvarja minn 200 mg sa 600 mg fin-nuqqas jew il-preżenza tal-inibitur ta' xanthine oxidase. Fid-doża ta' 400 mg, meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi ta' CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), ġiet osservata žieda fl-espożizzjonijiet għal lesinurad lil-metabolizzaturi intermedji ta' CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N=4], žieda ta' madwar 22 % fl-AUC) u f' metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], žieda ta' madwar 111 % fl-AUC) akkumpanjati b'eliminazzjoni renali oghla ta' lesinurad. Madankollu, il-valuri fl-individwi kienu fil-medda osservata sew fl-individwi li huma metabolizzaturi estensivi.

Il-pazjenti li huma magħrufa jew suspettati li jkunu metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C9 fuq storja jew esperjenza preċedenti b'sottostrati oħra ta' CYP2C9 għandhom jużaw Zuramic b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età, is-sess, ir-razza u l-etniċità ma għandhomx effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' lesinurad. Abbażi tas-simulazzjonijiet tal-mudell farmakokinetiku, il-pazjenti b'indeboliment renali moderat u tnaqqis fl-attività ta' CYP2C9 (l-għoti flimkien ta' inibitur ta' CYP2C9 jew metabolizzatur hażin ta' CYP2C9) huwa mbassar li

jkollhom zieda fl-AUC ta' madwar 200% meta mqabbel ma' funzjoni renali normali u attività ta' CYP2C9 mhux imfixkla.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

hypromellose
microcrystalline cellulose
lactose monohydrate
crospovidone tip A
magnesium stearate

Kisja tal-pillola

hypromellose
titanium dioxide
triacetin
Indigo Carmine
Brilliant Blue FCF

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali ta' ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja (PVC/PVDC/Aluminju) ċara ta' 10 jew 14-il pillola (folja kalendarja).

Daqsijiet ta' pakkett ta' 10, 28, 30, 98 f'folji mhux imtaqqbin.

Daqs tal-pakkett ta' 100 x 1 pillola miksija b'rita f'forma ta' folji ta' doża waħda mtaqqbin.

Ma jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1080/001 10 pilloli miksijin b'rita
EU/1/15/1080/002 28 pillola miksijin b'rita
EU/1/15/1080/003 30 pillola miksijin b'rita
EU/1/15/1080/004 98 pillola miksijin b'rita
EU/1/15/1080/005 100x1 pillola miksijin b'rita (doża waħda)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TAT-TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Frar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

JJ/XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAL TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAL TQEGHID FIS-SUQ

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) provvista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ipprezentat:

- Meta l-Agenza Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minnizzazzjoni tar-riskji).

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar is-sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni mhux ta' intervent (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Sabiex jiġi investigat ir-riskju kardjovaskulari f'assoċjazzjoni mal-esponiment għal lesinurad, prinċipalment f'pazjenti bi storja ta' disturbi kardjovaskulari, il-MAH għandu jwettaq u jibgħat ir-riżultati ta' studju prospettiv osservazzjonali skont il-protokoll miftiehem.	2Q 2019

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zurampic 200 mg pilloli miksijin b'rita
lesinurad

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg lesinurad

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattozju. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksijin b'rita
28 pillola miksijin b'rita
30 pillola miksijin b'rita
98 pillola miksijin b'rita
100 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHILTA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Għal uzu orali

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1080/001 10 pilloli miksijin b'rita
EU/1/15/1080/002 28 pillola miksijin b'rita
EU/1/15/1080/003 30 pillola miksijin b'rita
EU/1/15/1080/004 98 pillola miksijin b'rita
EU/1/15/1080/005 100x1 pillola miksijin b'rita (doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tal-ta'ib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR IL-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zurampic 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA MHUX IMTAQQBA (10 PILLOLI)
FOLJA MTAQQBA B'DOŻA WAHDA
FOLJA KALENDARJA (14-IL PILLOLA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zurampic 200 mg pilloli
lesinurad

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Grünenthal GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tne. Tli. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zurampic 200 mg pilloli miksijin b'rita lesinurad

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jikkoll xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Zurampic u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zurampic
3. Kif għandek tiehu Zurampic
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Zurampic
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Zurampic u għalxiex jintuza

Zurampic fih is-sustanza attiva lesinurad u jintuza biex jikkura gotta f'pazjenti adulti billi jbaxxi l-livelli ta' uric acid fid-demm. Zurampic għandek jittiehed flimkien ma' allopurinol jew febuxostat, li huma mediċini msejnin 'inibituri ta' xantine oxidase' u jintużaw ukoll biex jikkuraw gotta billi jbaxxu l-ammont ta' uric acid fid-demm tiegħek.

It-tabib tiegħek ser jordnalek Zurampic jekk il-mediċina attwali tiegħek ma tkunx qiegħda tikkontrolla l-gotta tiegħek. Inti għandek tuża Zurampic flimkien ma' allopurinol jew febuxostat.

Kif jaħdem Zurampic:

Il-gotta hija tip ta' artrite kkawżata minn akkumulazzjoni ta' kristalli tal-urati madwar il-ġogi. Billi jbaxxi l-ammont ta' uric acid fid-demm, Zurampic iwaqqaf din l-akkumulazzjoni u jista' jimpedixxi aktar ħsara l-ġogi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zurampic

Tiħux Zurampic:

- jekk inti allergiku għal lesinurad jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti għandek is-'sindrome ta' lisi tat-tumur' - tkissir veloċi ta' ċelloli tal-kanċer li jista' jikkawża livelli għoljin ta' uric acid.
- jekk inti għandek is-'sindrome ta' Lesch-Nyhan' - marda rari li tintiret li tibda fit-tfulija fejn ikun hemm ammont żejjed ta' uric acid fid-demm.
- jekk il-kliewi tiegħek jaħdmu hażin hafna jew għandek 'Marda tal-Kliewi fl-Istadju Finali'
- jekk tkun irċevejt trapjant tal-kliewi
- jekk qiegħed fuq dijalizi tal-kliewi.

Tihux Zurampic jekk tkun tapplika xi waħda minn dawn ta' hawn fuq. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Zurampic.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Zurampic.

Oqgħod attent/a għal effetti sekondarji

Zurampic jista' jikkawża problemi serji bil-kliwi (ara sezzjoni 4), li jsehħu b' mod aktar frekwenti jekk Zurampic jittiehed waħdu (ara sezzjoni 3). It-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel testijiet dwar kif qegħdin jaħdmu l-kliwi tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zurampic jekk għandek jew kellek insuffiċjenza kardijaka jew problemi tal-qalb oħra.

Jekk il-gotta tiegħek taggrava

Xi persuni jaf ikollhom aktar attacchi tal-gotta (irkadar tal-gotta) meta jibdeu jużaw Zurampic u matul l-ewwel ġimgħat jew xhur ta' kura. Jekk isehħ dan, ibqa' hu Zurampic u kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Il-medicina għadha taħdem biex tbaxxi l-uric acid. Maż-żmien ta' dakki tal-gotta tiegħek ser isehħu inqas spiss jekk tibqa' tiehu Zurampic kif jirrakkomandalek it-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicini oħra bħal 'colchicine' u 'medicini għal kontra l-infjammazzjoni li mhumiex sterojdi (NSAIDs)'. Dawn jgħinu biex jipprevjenu jew jikkaww is-sintomi ta' attacchi tal-gotta (uġiġħ f' daqqa jew qawwi u nefha f'gog). It-tabib tiegħek jista' jgħidlek għal kemm żmien għandek iddum tiehu dawn il-medicini l-oħra.

Testijiet u kontrolli

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja kemm qegħdin jaħdmu sew il-kliwi tiegħek qabel u matul il-kura b' Zurampic. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jwqqaf Zurampic jekk it-testijiet tad-demem tiegħek jindikaw bidliet fil-mod li bih il-kliwi tiegħek qegħdin jaħdmu (żieda fil-livelli ta' kreatinina fid-demem) jew jekk ikollok sintomi ta' problemi bil-kliwi. It-tabib tiegħek jaf jgħidlek biex terġa' tibda l-kura b' Zurampic meta l-funzjoni tal-kliwi tiegħek titjeb.

Tfal u adolexxenti

Zurampic mhumiex rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Zurampic

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. Dan għaliex Zurampic jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi medicini oħrajn. Barra minn hekk, medicini oħrajn jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Zurampic.

B' mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li għejjn peress li jistgħu jinteragixxu ma' Zurampic u t-tabib jeħtieġ li jkun jaf:

- acet salicylic acid – għal serhan minn deni u uġiġħ - f' dozi akbar minn 325 mg kuljum
- medicini biex tiġi kkurata pressjoni tad-demem għolja eż. amlodipine
- medicini biex jiġu kkurati livelli għoljin ta' kolesterol, eż. simvastatin
- fluconazole - biex jiġu kkurati infezzjonijiet tal-moffa
- amiodarone - biex jiġu kkurati problemi fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb
- valproic acid, valpromide jew carbamazepine - biex jiġu kkurati aċċessjonijiet (attakki ta' puplesija), disturbji fil-burdata u jiġu evitati emigranji
- sildenafil - biex tiġi kkurata disfunzjoni erettili
- kontraċettivi - biex tiġi evitata tqala - inkluż kontraċezzjoni orali (bħall-'pillola'), injezzjonijiet, irqajja' u impjanti
- rifampin - biex tiġi kkurata tuberkolozi
- warfarina – għall-prevenzjoni u għall-kura ta' emboli tad-demem li jiffurmaw fis-saqajn, fil-pulmuni, fil-moħħ u fil-qalb.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert/a), kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Zurampic.

Tqala u treddigh

Ma għandekx tieħu Zurampic matul it-tqala jew jekk qiegħda tredda'.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zurampic mhuwiex mistenni li jaffettwa l-abbiltà li ssuq karozza jew tuża kwalunkwe għodda jew magna.

Zurampic fih il-lattożju

Il-pilloli ta' Zurampic fihom il-lattożju (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott medicinali.

3. Kif għandek tieħu Zurampic

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Zurampic għandu dejjem jittiehed filgħodu flimkien ma' allopurinol jew ma' febuxostat. Jekk ma ssegwix dawn l-istruzzjonijiet, tista' żżid ir-riskju ta' effetti sekondarji għall-kliewi (ara sezzjoni 4).

Kemm għandek tieħu

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 200 mg darba kuljum filgħodu. Tihux iktar minn pillola waħda (1) ta' Zurampic kuljum.

Kif għandek tieħu din il-medicina

- hu l-medicina filgħodu mal-ikel u l-ilma.
- hu Zurampic fl-istess hin bħad-doża ta' filgħodu tiegħek tal-medicina tal-'inibitur ta' xanthine oxidase' - allopurinol jew febuxostat. Jekk tieħu Zurampic waħdu, jista' jkun aktar probabbli li tiżviluppa problemi bil-kliewi.
- ixrob ħafna ilma matul il-ġurn. Żewġ litri huwa ammont tajjeb li tixrob.

Jekk tieqaf tieħu l-medicina tal-inibitur ta' xanthine oxidase, għandek tieqaf tieħu Zurampic ukoll. Zurampic ma għandu qatt jittiehed mingħajr medicina tal-'inibitur ta' xanthine oxidase'. Jekk ma ssegwix dawn l-istruzzjonijiet, tista' żżid ir-riskju ta' effetti sekondarji għall-kliewi.

Jekk tieħu aktar Zurampic milli suppost

Jekk tieħu din il-medicina aktar milli suppost, kellem lil tabib jew mur l-eqreb sptar.

Jekk tinsa tieħu Zurampic

Jekk tinsa tieħu Zurampic, tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għal doża li nsejt tieħu. Stenna u hu d-doża li jmiss ta' Zurampic mad-doża ta' filgħodu li jmiss tiegħek ta' allopurinol jew febuxostat. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert dwar kif għandek tieħu d-doża li jmiss tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Zurampic

- Tiaqfx tieħu Zurampic mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek anki jekk thossok ahjar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji serji - Mhux komuni - jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100
Tibqax tiehu Zurampic u kellew lil tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji li gzejjin - peress li dawn jaf ikunu sinjali ta' problema bil-kliewi tieghek - jaf ikollok bzonn kura medika urgenti:

- ugigh fil-gnub tieghek (taht il-kustilji tieghek u 'l fuq mill-gebejn tieghek),
- thossok ma tiflahx (nawsja), tkun ma tiflahx (tirremetti),
- bidliet fl-awrina jew diffikulta' biex tghaddi l-awrina,
- thossok ghajjen jew ma tiflahx jew b'nuqqas ta' aptit.

Effetti sekundarji ohra jinkludu:

Komuni - jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- influwenza,
- ugigh ta' ras,
- zieda fl-ammont ta' kreatinina fid-demem tieghek - murija fit-testijiet
- hruq ta' stonku (rifluss tal-acidu).

Mhux komuni - jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- gebel fil-kliewi,
- deidratazzjoni (telf ta' wisq fluwidu minn gismek).

Rari - jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000

- reazzjonijiet tal-gilda, inkluza hmura, hakk fil-gilda, raxx bil-boco' (horriqija) u raxx fil-gilda ma' espozizzjoni ghax-xemx.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellew lil tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-foljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rapportar nazjonali mnizla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tghin biex tigi provduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Zurampic

Zomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tuzax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-fojl tal-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Imnax medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsij lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuza. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Zurampic

- is-sustanza attiva hija lesinurad.
- kull pillola miksija b'rta (pillola) ta' Zurampic 200 mg fiha 200 mg ta' lesinurad.
- is-sustanzi l-ohra huma:
- qalba tal-pillola: hypromellose, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2), crospovidone, magnesium stearate

- kisja tal-pillola: hypromellose (E464), titanium dioxide, triacetin, indigo carmine, brilliant blue FCF

Kif jidher Zurampic u l-kontenut tal-pakkett

Zurampic 200 mg: pillola miksija b'rita, b'dimensjonijiet ta' 5.7 x 12.9 mm, ovali, ta' kulur blu, b'"LES200" imnaqqxa fuq naħa minnhom.

Il-pilloli ta' Zurampic 200 mg huma disponibbli f'folji ċari f'daqsijiet tal-pakkett ta' 10, 28, 30 jew 98 folja mhux imtaqqbin u 100 x 1 folja mtaqqbin b'doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K
NL-3621 ZA Breukelen
Tel:+31 (0)30 6046370
info.nl@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 45 80

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

Grünenthal Pharma Ltd
4045 Kingswood Road,
Citywest Business Park
IRL – Citywest Co., Dublin
Tel: +44 (0)870 351 6960
medicalinformationie@grunenthal.com

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija**Norge**

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

Österreich

Ast Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 550-0raZeneca Österreich
GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

Grünenthal, S.A.
Alameda Fernando Lopes, 12-8.º A
P-1498-106 Algés
Tel: +351 / 214 72 63 00

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati