

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE



Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zurampic 200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lesinurad.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 52,92 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Ovale, blå tabletter på 5,7 x 12,9 mm.

Tablettene er merket med "LES200" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zurampic, i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer, er indisert for tilleggsbehandling av hyperurikemi hos voksne urinsyrege patasienter (med eller uten tofi) som ikke har oppnådd tilstrebte serumurinsyrenivå med en passende dose xantinoksidasehemmer alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Zurampic er 200 mg én gang daglig om morgenen. Dette er også den maksimale dosen (se pkt. 4.4).

Zurampic skal administreres samtidig med morgendosen av en xantinoksidasehemmer, dvs. allopurinol eller febuxostat. Anbefalt minimumsdose av allopurinol er 300 mg, eller 200 mg for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCL] på 30-59 ml/min). Dersom behandlingen med xantinoksidasehemmeren avbrytes, skal også Zurampic-behandlingen avbrytes.

Pasientene skal informeres om at manglende etterlevelse av disse instruksjonene kan øke risikoen for nyrebivirkninger (se pkt. 4.4).

Pasientene skal oppfordres til å holde seg godt hydrerte (f. eks. 2 liter med væske per dag).

Tilstrebet serumurinsyrenivå er mindre enn 6 mg/dl (360 mikromol/l). Hos pasienter med tofi eller vedvarende symptomer er målet mindre enn 5 mg/dl (300 mikromol/l). Undersøkelser av serumurinsyrenivået kan utføres allerede 4 uker etter oppstart av Zurampic-behandlingen.

Profylakse mot giktanfall med kolkisin eller et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) anbefales i minst 5 måneder fra behandlingssoppstart (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering basert på alder er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Det er imidlertid større sannsynlighet for at eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon (se doseringsanbefalinger ved nedsatt nyrefunksjon). Erfaring hos svært gamle (≥ 75 år) er begrenset (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Zurampic må ikke initieres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min), med terminal nyresvikt eller hos pasienter som får dialyse (se pkt. 4.3 og 4.4). Basert på virkningsmekanismen er det ikke sikkert at lesinurad har effekt hos disse pasientene (se pkt. 5.1). Zurampic skal ikke initieres hos nyretransplanterte pasienter.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30-89 ml/min) (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Zurampic bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance på 30 til mindre enn 45 ml/minutt (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B) (se pkt. 5.2). Zurampic er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zurampic hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Zurampic skal tas om morgenen sammen med mat og vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med tumorlysesyndrom eller Lesch-Nyhans syndrom.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min), terminal nyresvikt, nyretransplanterte pasienter eller dialysepasienter (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Renale hendelser

Behandling med lesinurad 200 mg i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer var assosiert med økt forekomst av forhøyet kreatinin i serum, noe som er forbundet med økt renal utskillelse av urinsyre. Bivirkninger relatert til nyrefunksjon kan oppstå etter oppstart med Zurampic (se pkt. 4.8). En større forekomst av forhøyet serumkreatinin og nyrerelaterte bivirkninger inkludert alvorlige bivirkninger ble observert når Zurampic 400 mg ble gitt alene eller i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer, med høyest forekomst når Zurampic ble gitt som monoterapi. Zurampic skal ikke gis som monoterapi eller i doser over anbefalt dose.

Erfaring med Zurampic hos pasienter med en estimert kreatininclearance på mindre enn 45 ml/min er begrenset. Zurampic skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med en kreatininclearance fra 30 ml/min til mindre enn 45 ml/min.

Nyrefunksjon skal evalueres før oppstart av Zurampic og skal deretter kontrolleres periodisk, f.eks. 4 ganger per år, basert på kliniske vurderinger slik som nyrefunksjon ved baseline, væsketap, samtidig sykdom eller samtidig bruk av andre legemidler. Pasienter med serumkreatinin som er mer enn 1,5 ganger høyere enn før behandling bør overvåkes nøye. Zurampic skal seponeres dersom serumkreatinin stiger til mer enn det dobbelte av verdien før behandling eller ved et absolutt serumkreatinin-nivå på mer enn 4,0 mg/dl. Behandlingen bør avbrytes hos pasienter som rapporterer om symptomer som kan indikere akutt urinsyrenefropati, inkludert flanksmerter, kvalme eller oppkast, og serumkreatinin skal måles umiddelbart. Behandling med Zurampic bør ikke gjenopptas dersom det ikke finnes en annen forklaring på det unormale serumnivået av kreatinin.

Preeksisterende kardiovaskulær sykdom

Zurampic er ikke anbefalt hos pasienter med ustabil angina, hjertesvikt i NYHA (New York Heart Association) klasse III eller IV, ukontrollert hypertensjon eller med hjerteinfarkt, slag eller dyp venetrombose (DVT) i løpet av de siste 12 månedene, grunnet utilstrekkelige data. For kardiovaskulære pasienter i stabil tilstand bør nytte/risiko-forholdet vurderes kontinuerlig for hver enkelt pasient med hensyn til fordelene ved å senke uratnivået i forhold til en potensiell økt hjerterisiko (se pkt. 4.8).

Akutt anfall av urinsyregikt

Anfall av urinsyregikt kan oppstå etter oppstart av behandling med Zurampic. Dette skyldes en reduksjon av urinsyrenivået i serum som fører til mobilisering av urats lagret i vev. Profylakse mot giktanfall med kolkisin eller et NSAID anbefales i minst 3 måneder fra behandlingsoppstart med Zurampic (se pkt. 4.2).

Det er ikke nødvendig å seponere Zurampic på grunn av et giktanfall. Giktanfallet bør håndteres parallelt etter hva som er hensiktsmessig for den enkelte pasient. Kontinuerlig behandling med Zurampic reduserer hyppigheten av giktanfall.

Effekt på CYP2C9-genotype

Pasienter som er konstatert å være langsomme CYP2C9-omsettere skal behandles med forsiktighet, da den potensielle risikoen for nyrerelaterte bivirkninger kan være økt (se pkt. 4.8 og 5.2).

Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler

CYP3A-substrater

Lesinurad er en svak til moderat CYP3A-induktor (se pkt. 4.5). En effekt på induksjon med lesinurad bør forventes etter 2-4 uker med sammenhengende samtidig administrering med Zurampic. Ytterligere overvåking av lipider og blodtrykk er anbefalt hos pasienter som tar lipidsenkende legemidler som er sensitive CYP3A-substrater (som lovastatin eller simvastatin) eller antihypertensiva (som amlodipin, felodipin eller nisoldipin), siden effekten deres kan være redusert (se pkt. 4.5).

Hormonell prevensjon

Det kan hende at hormonell prevensjon, inkludert orale, injiserbare, transdermale og implanterbare former ikke er sikker når Zurampic administreres samtidig. Fertile kvinner alder bør benytte alternative prevensjonsmetoder og ikke støtte seg på hormonell prevensjon alene når de bruker Zurampic (se pkt. 4.5 og 4.6).

Svært gamle (≥ 75 år)

Det er begrenset med erfaring med behandling hos pasienter 75 år og eldre. Det bør utvises forsiktighet når disse pasientene behandles med Zurampic.

Sekundær hyperurikemi

Ingen studier er blitt utført hos pasienter med sekundær hyperurikemi (inkludert organtransplanterte pasienter).

Laktoseintoleranse

Zurampic inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Salisylater

Salisylater i høyere doser enn 325 mg daglig kan redusere den serumurinsyre-senkende aktiviteten til lesinurad, og bør ikke administreres samtidig med Zurampic. Konsekvent nedsatt serumurinsyre ble observert hos pasienter som fikk lavdose acetylsalisylsyre i kombinasjon med allopurinol eller feboksostat i de placebokontrollerte kliniske studiene. Det er ingen restriksjoner for salisylater i doser på 325 mg eller mindre per dag (f. eks. til kardiovaskulær beskyttelse).

Tiaziddiuretika

Konsekvent nedsatt serumurinsyre ble observert hos pasienter som fikk tiaziddiuretika i kombinasjon med allopurinol eller feboksostat i de placebokontrollerte kliniske studiene.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekten av lesinurad på andre legemidler:

CYP3A-substrater

Svak til moderat induksjon av CYP3A med lesinurad kan redusere plasmaeksponeringen for samtidig administrerte legemidler som er sensitive substrater for CYP3A. I interaksjonsstudier med Zurampic og CYP3A-substrater utført med friske individer reduserte lesinurad plasmakonsentrasjonen av sildenafil og amlodipin. HMG-CoA-reduktasehemmere som er sensitive CYP3A-substrater kan interagere med lesinurad. I de pivotale kliniske studiene var det en høyere andel av pasienter som brukte lipidsenkende eller antihypertensive legemidler som var CYP3A-substrater, som trengte en endring av samtidig administrerte legemidler når de ble behandlet med Zurampic 200 mg i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer (henholdsvis 35 % vs. 28 %). Muligheten for redusert effekt av samtidige legemidler som er CYP3A-substrater bør vurderes og effekten (f. eks. blodtrykk og kolesterolnivåer) skal overvåkes (se pkt. 4.4).

Warfarin

I en interaksjonsstudie utført blant friske individer som fikk gjentatte doser av Zurampic 400 mg og en enkeltdose warfarin (25 mg) førte lesinurad til en reduksjon i eksponeringen for *R*-warfarin (den mindre aktive enantiomeren), og hadde ingen effekt på eksponeringen for *S*-warfarin (den mer aktive enantiomeren). Lesinurad førte i tillegg til 6-8 % reduksjon i Internasjonalt Normalisert Ratio (INR) og protrombintid (PT). Standard INR-monitorering bør anvendes. Ingen ytterligere tiltak er påkrevd.

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

Lesinurad er en svak til moderat induktor av CYP3A, og kan derfor redusere plasmakonsentrasjonen av enkelte hormonelle antikonsepsjonsmidler, og dermed redusere prevensjonseffekten (se pkt. 4.4 og 4.6).

CYP2B6-substrater

Basert på *in vitro* data kan lesinurad være en svak induktor av CYP2B6, men denne interaksjonen har ikke blitt klinisk studert. Det er derfor anbefalt at pasienter overvåkes for redusert effekt av CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) når de administreres samtidig med Zurampic.

Basert på interaksjonsstudier med friske individer eller urinsyregikt-pasienter, har Zurampic ingen klinisk signifikante interaksjoner med NSAIDs (naproksen og indometacin), kolkisin, repaglinid, tolbutamid, febuxostat eller allopurinol. Zurampic medførte en lett redusert eksponering for oksypurinol (et URAT1-substrat), hovedmetabolitten til allopurinol. Den urinsyresenkende effekten av kombinasjonen med allopurinol var imidlertid signifikant høyere enn for substansene gitt hver for seg.

Effekten av andre legemidler på lesinurad:

CYP2C9-hemmere og -induktorer

Lesinurad-eksponeringen øker ved samtidig administrering med CYP2C9-hemmere. Flukonazol, en moderat CYP2C9-hemmer, økte lesinurad AUC (56 %) og C_{max} (38 %) samt mengden uendret lesinurad som ble utskilt i urinen. Andre moderate CYP2C9-hemmere, som amiodaron, forventes også å påvirke lesinurads farmakokinetikk i en tilsvarende grad. Det er derfor anbefalt at Zurampic brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker moderate CYP2C9-hemmere. Det er forventet at eksponeringen for lesinurad reduseres når det administreres samtidig med induktorer av CYP2C9 (f.eks. karbamazepin, en moderat CYP2C9-induktor). Overvåk for redusert effekt når Zurampic administreres samtidig med en CYP2C-induktor.

Rifampin

Rifampin, en OATP-hemmer og en CYP2C9-induktor, minsket eksponeringen for lesinurad og reduserte til en viss grad mengden lesinurad som ble utskilt uforandret i urinen men uten noen klinisk relevant effekt. Manglende observert interaksjon kan skyldes kombinasjonen av CYP2C9-induksjon og OATP1B1- og 1B3-hemming.

Epoksidhydrolasehemmere

Hemmere av mikrosomal epoksidhydrolase (mEH) (f. eks. valproinsyre, valpromid) kan interferere med metabolismen av lesinurad. Zurampic skal ikke administreres sammen med hemmere av mEH.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data for bruk av lesinurad hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Zurampic under graviditet. Kvinnelige pasienter som kan bli gravide, bør ikke stole på hormonelle prevensjonsmidler alene mens de tar Zurampic (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist at lesinurad utskilles i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Zurampic bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av lesinurad på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Hos rotter hadde lesinurad ingen effekt på paring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lesinurad har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen:

Sikkerheten til Zurampic 200 mg er evaluert i kliniske fase 3-studier med kombinasjonsbehandling (inkludert forlengelsesstudier). De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med Zurampic

200 mg var influensa, gastroøsofageal reflukssykdom, hodepine og forhøyet kreatinin i blod. Alvorlige bivirkninger som nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon og nefrolitiasis forekom mindre vanlig (mindre enn ett tilfelle per 100 pasienter) (se tabell 1). I kliniske studier var de fleste bivirkningene milde eller moderate av intensitet og opphørte ved fortsatt Zurampic-behandling. Den vanligste bivirkningen som førte til seponering av Zurampic var forhøyet kreatinin i blod (0,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. Frekvenskategorier er definert i henhold til følgende konvensjoner: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 lister opp bivirkninger identifisert i kliniske studier hos pasienter som fikk Zurampic 200 mg én gang daglig i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer: allopurinol eller febuxostat.

Tabell 1 Bivirkninger etter organklasser og frekvens

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Influensa		
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Hypersensitivitet*
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Dehydrering	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Gastroøsofageal reflukssykdom		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Nyresvikt** Nedsatt nyrefunksjon Nefrolitiasis	
<i>Undersøkelser</i>	Forhøyet kreatinin i blod		

*Fotodermatose, fotosensitivitetsreaksjon, allergisk dermatitt, kløe og urtikaria.

**Omfatter de følgende termene: nyresvikt, kronisk nyresvikt og akutt nyresvikt.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Renale hendelser

Zurampic forårsaker en økning i renal utskillelse av urinsyre, noe som kan føre til forbigående økning i serumkreatinin, nyrerelaterte bivirkninger og nyrestein. Selv om andre doser er undersøkt er anbefalt dose av Zurampic 200 mg én gang daglig i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer.

I tre 12-måneders placebokontrollerte studier av Zurampic i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer versus en xantinoksidasehemmer alene (placebo), økte serumnivået av kreatinin til 1,5 ganger og 2 ganger høyere enn baseline hos 3,9 % av pasientene på Zurampic 200 mg, 10,0 % av pasientene på Zurampic 400 mg og 2,3 % på placebo. En økning i serumkreatinin fra baseline til det dobbelte eller mer oppsto hos 1,8 % av pasientene på Zurampic 200 mg, 6,7 % av pasientene på Zurampic 400 mg og 0 % i placebogruppen. Dette gikk stort sett tilbake, og som oftest uten behandlingsavbrudd. Nyrerelaterte bivirkninger ble rapportert hos pasienter behandlet med Zurampic 200 mg (5,7 %) og Zurampic 400 mg (11,8 %) og placebo (4,5 %) og resulterte i seponering

av behandlingen hos henholdsvis 1,2 %, 3,3 % og 1 % av pasientene (se pkt. 4.4). De hyppigste nyrerelaterte bivirkningene var forhøyet kreatinin i blodet (4,3 % med Zurampic 200 mg og 7,8 % med Zurampic 400 mg, sammenlignet med 2,3 % med placebo). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon var forekomsten av nyrerelaterte bivirkninger tilsvarende på tvers av alle behandlingsgruppene: Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) og placebo (13,3 %). Alvorlige nyrerelaterte bivirkninger, f. eks. akutt nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon, ble rapportert hos pasienter behandlet med lesinurad 400 mg (1 %) og placebo (0,4 %) og ikke hos noen pasienter behandlet med lesinurad 200 mg. Inkludert de kombinerte langsiktige forlengelsesstudiene var forekomsten av alvorlige nyrerelaterte bivirkninger (inkludert akutt nyresvikt) per 100 pasientår med eksponering på henholdsvis 0,4 og 1,4 for Zurampic 200 mg og Zurampic 400 mg i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Data fra den langsiktige forlengelsesstudien ved 24 måneder avdekket en tilsvarende renal sikkerhetsprofil som i de placebokontrollerte studiene.

I en 6-måneders dobbeltblindet, placebokontrollert monoterapistudie med Zurampic ble nyrerelaterte bivirkninger og alvorlige nyrerelaterte bivirkninger (inkludert akutt nyresvikt) rapportert hos henholdsvis 17,8 % og 4,7 % av pasientene som fikk Zurampic 400 mg alene og ikke hos noen av pasientene som fikk placebo (se pkt. 4.2 og 4.4). Av alvorlige nyrerelaterte bivirkninger ble henholdsvis nyresvikt, akutt nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon rapportert hos henholdsvis 1,9 %, 1,9 % og 0,9 % av pasientene som fikk monoterapi med lesinurad 400 mg, og ikke hos noen av pasientene som fikk placebo. Siden forekomsten av alvorlige nyrerelaterte bivirkninger økte med monoterapi sammenlignet med kombinasjonsbehandling med en xantinoksidasehemmer, bør Zurampic ikke brukes som monoterapi (se pkt. 4.2 og 5.1).

Pasienter med en historie med nyrestein ble inkludert i 12-månedersstudiene med Zurampic i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer. I disse studiene ble nyresteinsbivirkninger (nephrolithiasis som den hyppigste) rapportert hos pasienter behandlet med Zurampic 200 mg (0,6 %), Zurampic 400 mg (2,5 %) og placebo (1,7 %).

Kardiovaskulær sikkerhet

I de kliniske randomiserte, dobbeltblindete, placebokontrollerte studiene med kombinasjonsbehandling, var forekomsten av pasienter med bekreftet MACE (Major Adverse Cardiac Events) (kardiovaskulær død, ikke-fatale hjerteinfarkt eller ikke-fatale slag) per 100 pasientår med eksponering: 0,71 (95 % KI 0,23, 2,21) for placebo, 0,96 (95 % KI 0,36, 2,57) for Zurampic 200 mg og 1,94 (95 % KI 0,97, 3,87) for Zurampic 400 mg, når det ble brukt i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer. En årsakssammenheng med Zurampic er ikke fastslått. Alle pasientene med MACE behandlet med Zurampic 200 mg hadde tidligere hatt hjertesvikt, slag eller hjerteinfarkt. Post-hoc-analyser i en undergruppe av pasienter med høy kardiovaskulær risiko ved baseline (som definert ved transient iskemisk anfall, angina pectoris, hjertesvikt, hjerteinfarkt, perifer vaskulær sykdom og/eller slag), viste at forekomsten av MACE var 1/52 for placebo og 4/53 for Zurampic 200 mg, når det brukes i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer.

Hypersensitivitet

Sjeldne tilfeller av hypersensitivitet (fotodermatose, fotosensitivitetsreaksjon, allergisk dermatitt, kløe og urtikaria) er rapportert med lesinurad i løpet av det kliniske studieprogrammet. Ingen av disse hendelsene var alvorlige eller krevde sykehusinnleggelse.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen generelle forskjeller i sikkerheten til Zurampic ble observert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance på 30-89 ml/min) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering, og symptomer på overdosering er ikke fastslått. Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk og gis støttebehandling inkludert tilstrekkelig hydrering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, preparater som øker urinsyreutskillelsen, ATC-kode: M04AB05

Virkningsmekanisme

Lesinurad er en selektiv urinsyreabsorpsjonshemmer som hemmer urinsyretransportøren URAT1. URAT1 er ansvarlig for det meste av reabsorpsjonen av filtrert urinsyre fra det renale tubulære lumen. Ved å hemme URAT1 øker lesinurad urinsyresekresjonen og reduserer dermed urinsyre i serum (sUA). Lesinurad hemmer også OAT4, en urinsyretransportør involvert i diuretikainduisert hyperurikemi.

Lesinurad, i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer, øker urinsyresekresjonen og reduserer urinsyreproduksjonen, noe som resulterer i en større reduksjon av serumurinsyre. Lesinurad skal kun brukes i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer, siden kombinasjonsbruk reduserer mengden urinsyre tilgjengelig for ekskresjon og reduserer risikoen for nyrerelaterte hendelser.

Farmakodynamiske effekter

Effekt på urinsyre i serum og utskillelse av urinsyre i urinen

Hos friske personer reduserte lesinurad 200 mg serumurinsyrenivået og økte renal clearance og fraksjonell urinsyresekresjon. Gjennomsnittlig reduksjon av serumurinsyrenivået etter administrasjon av Zurampic 200 mg alene var på ca. 46 % og 26 % ved henholdsvis 6 timer og 24 timer etter dosering. Når Zurampic 200 mg ble gitt i tillegg til en xantinoksidasehemmer (f.eks. febukostat) ble ytterligere 25 % og 19 % reduksjon av serumurinsyrenivået observert ved henholdsvis 6 timer og 24 timer etter dosering.

Effekt på repolarisering av hjerte

Ved doser opp mot 1000 mg viste lesinurad ingen effekt på EKG-parametere (inkludert QTc-intervallet) hos friske personer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Zurampic 200 mg og 400 mg én gang daglig ble undersøkt i 3 randomiserte dobbeltblindete placebokontrollerte kliniske multisenterstudier i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer, enten allopurinol (CLEAR1 og CLEAR2) eller febukostat (CRYSTAL), hos 1537 voksne pasienter (13 % av disse pasientene var eldre (≥ 65 år)) med hyperurikemi og urinsyregikt. Alle studiene hadde en varighet på 12 måneder, og pasientene fikk profylakse mot giktanfall med kolkisin eller NSAIDs i løpet av de 5 første månedene med lesinuradbehandling.

Basert på disse studiene er Zurampic kun anbefalt i en dose på 200 mg én gang daglig i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer (se pkt. 4.2 og 4.4).

Zurampic som tilleggsbehandling til allopurinol ved utilstrekkelig respons

CLEAR1 og CLEAR2 inkluderte pasienter med urinsyregikt som sto på en stabil dose allopurinol på minst 300 mg (eller 200 mg ved moderat nedsatt nyrefunksjon), som hadde et urinsyrenivå i serum på mer enn 6,5 mg/dl og som rapporterte om minst 2 giktanfall de siste 12 månedene. Ved baseline hadde

61 % av pasientene lett til moderat nedsatt nyrefunksjon og 19 % tofi på tvers av begge studiene. Pasientene fortsatte med allopurinoldosen og ble randomisert 1:1:1 til å få Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg eller placebo én gang daglig.

Det primære effektendepunktet i både CLEAR1 og CLEAR2 var andel pasienter som oppnådde et urinsyrenivå i serum på mindre enn 6 mg/dl ved måned 6. I begge studiene oppnådde signifikant flere pasienter som ble behandlet med Zurampic 200 mg i kombinasjon med allopurinol et serumurinsyrenivå på under 6 mg/dl ved måned 6 og måned 12 sammenlignet med pasienter som fikk placebo i kombinasjon med allopurinol (se tabell 2).

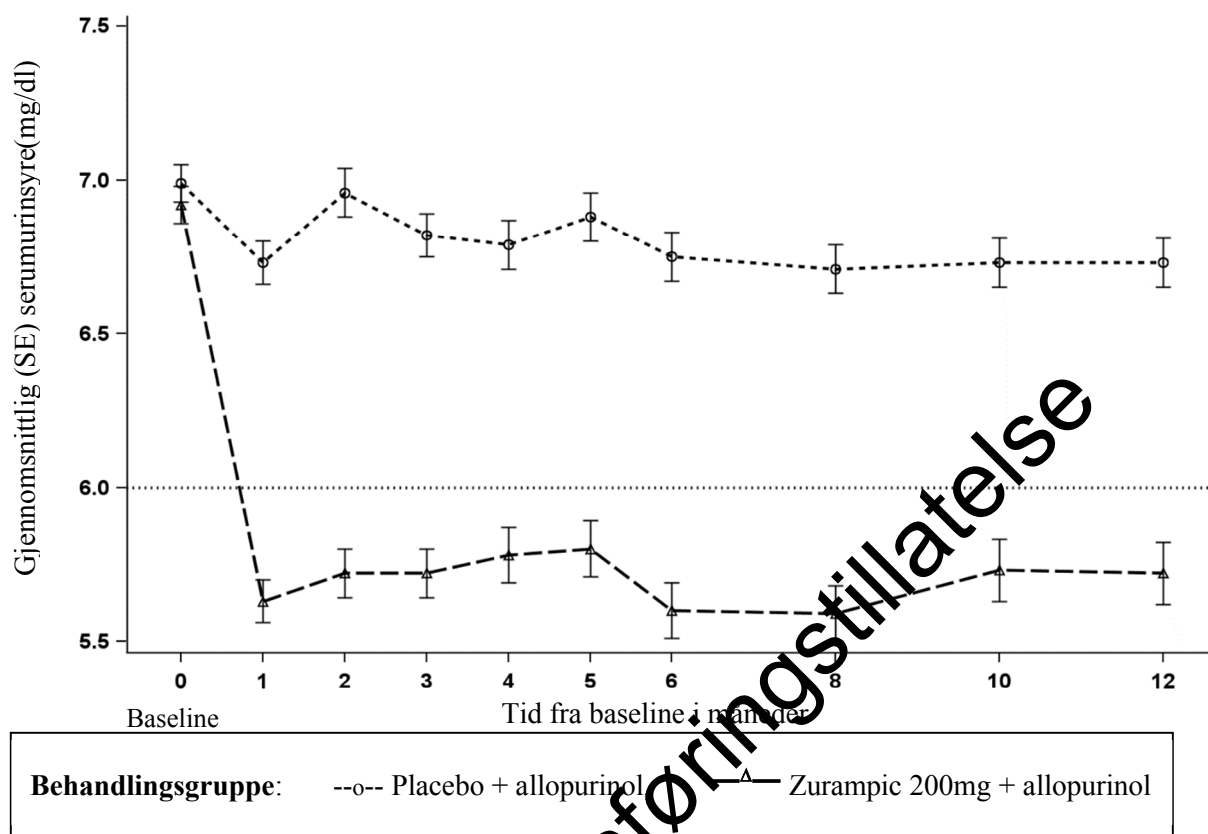
Stabiliteten av den vedvarende responsen ble vist ved at en høyere andel av pasientene som ble behandlet med Zurampic 200 mg i kombinasjon med allopurinol var på målnivået for serumurinsyre ved hvert besøk i 3 påfølgende måneder (måned 4, 5 og 6), sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo i kombinasjon med allopurinol (se tabell 2).

Tabell 2 Andel av pasienter som oppnådde tilstrebet serumurinsyrenivå (<6 mg/dl) med Zurampic i kombinasjon med allopurinol – sammenslåtte data fra CLEAR1 og CLEAR2-studiene

	Andel av pasienter som oppnådde tilstrebet serumurinsyrenivå (<6,0 mg/dl) N (%)		Forskjell i andel (95 % K.I.)
Tidspunkt	Placebo + allopurinol N=407	Zurampic 200 mg + allopurinol N=405	Zurampic 200 mg vs placebo
Måned 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21, 0,32)
Måned 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23, 0,36)
Måned 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18, 0,31)

Når Zurampic ble gitt i tillegg til allopurinol ga det en umiddelbar reduksjon i gjennomsnittlig urinsyrenivå i serum sammenlignet med placebo, og det ble opprettholdt på lang sikt hos de pasientene som fortsatte behandling (se Figur 1).

Figur 1 Gjennomsnittlig serumurinsyrenivå i de sammenslåtte kliniske studiene med Zurampic i kombinasjon med allopurinol hos pasienter med utilstrekkelig respons (serumurinsyre ≥ 6 mg/dl) på allopurinol alene



I hver av studiene oppnådde en større andel av pasientene som ble behandlet med Zurampic 200 mg i kombinasjon med allopurinol et urinsyrenivå i serum på under 5 mg/dl ved måned 6 sammenlignet med placebo i kombinasjon med allopurinol (CLEAR1: 29 % versus 10 %; CLEAR2: 35 % versus 5 %).

Zurampic i kombinasjon med febuksostat ved toføs urinsyregikt

CRYSTAL inkluderte urinsyregiktpasienter med målbare tofå. Pasientene fikk febuksostat 80 mg én gang daglig i 3 uker og ble deretter randomisert 1:1:1 til én daglig dose med Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg eller placebo i kombinasjon med febuksostat. Sekstiseks (66) prosent av pasientene hadde lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Femti (50) prosent av pasientene hadde serumurinsyre (sUA) $\geq 5,0$ mg/dl ved baseline, som var 3 uker etter behandling med febuksostat alene.

Når Zurampic ble gitt i tillegg til febuksostat ga det en umiddelbar reduksjon i gjennomsnittlig urinsyrenivå i serum sammenlignet med placebo, og det ble opprettholdt på lang sikt hos de pasientene som fortsatte behandling.

I subgruppen av pasienter med baseline serumurinsyre (sUA) $\geq 5,0$ mg/dl var det, etter 3 uker med febuksostatbehandling, en signifikant forskjell ved alle studiebesøkene for Zurampic 200 mg i kombinasjon med febuksostat sammenlignet med placebo i kombinasjon med febuksostat (se tabell 3).

Tabell 3 Andel av pasienter med baseline serumurinsyre (sUA) $\geq 5,0$ mg/dl som oppnådde tilstrebte serumurinsyrenivå (< 5 mg/dl) med Zurampic i kombinasjon med febeksostat

	Andel av pasienter som oppnådde tilstrebte urinsyrenivå ($< 5,0$ mg/dl) N (%)		Forskjell i andel (95 % K.I.)
Tidspunkt	Placebo + febeksostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febeksostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg vs placebo
Måned 4, 5, 6	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12, 0,42)
Måned 6	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,03, 0,38)
Måned 12	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,05, 0,39)

Primært endepunkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I samsvar med den generelle befolkningen, var andelen av pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eCrCL 30-89 ml/min) som oppnådde tilstrebte serumurinsyrenivå ved måned 6 på 56 % for Zurampic 200 mg versus 29 % for placebo når det ble gitt sammen med allopurinol, og på 40 % for Zurampic 200 mg versus 26 % for placebo når det ble gitt sammen med febeksostat hos pasienter som hadde serumurinsyre (sUA) $\geq 5,0$ mg/dl ved baseline.

Kliniske utfall – behandlingskrevende anfall av gikt

Frekvensen av giktanfall som krevde behandling var lav og sammenlignbar med placebo i de 6 siste månedene av de randomiserte studiene (etter at profylakse mot giktanfall var avsluttet) med en medianscore på null. I de langsiktige, ikke-kontrollerte forlengelsesstudiene avtok frekvensen av behandlingskrevende giktanfall ytterligere hos 60 % av pasientene som ble inkludert i forlengelsesstudiene og som fortsatte behandling med Zurampic 200 mg i kombinasjon med allopurinol eller febeksostat i opptil ekstra år.

Kliniske utfall – resolusjon og reduksjon av tofus

I CRYSTAL var andelen av pasienter som opplevde fullstendig tilbakegang (definert som 100 % resolusjon av minst én måltofus samt at ingen enkelt-tofus viste progresjon) av ≥ 1 måltofus høyere i gruppen behandlet med Zurampic 200 mg i kombinasjon med febeksostat, sammenlignet med placebo i kombinasjon med febeksostat, selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant (26 % sammenlignet med 21 %). Etter fortsatt behandling med Zurampic 200 mg i opptil 24 måneder i kombinasjon med febeksostat, økte andelen pasienter som opplevde fullstendig tilbakegang av minst én måltofus til 53 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zurampic i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for behandling og forebygging av hyperurikemi. (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av lesinurad er ca. 100 %. Lesinurad absorberes hurtig etter oral administrering. Etter administrering av en enkelt oral dose av lesinurad i enten mett eller fastende tilstand ble maksimumskonsentrasjon i plasma (C_{max}) oppnådd innen 1 til 4 timer. C_{max} og AUC for lesinurad-eksponeringer økte proporsjonalt med enkeltdoser av lesinurad fra 5 til 1200 mg. Etter en enkeltdose med lesinurad på 200 mg i mett tilstand var geometrisk gjennomsnittlig C_{max} og AUC for

lesinurad på henholdsvis 6 mikrogram/ml og 29 mikrogram/time/ml. Fettinnholdet i et måltid hadde tilsynelatende ingen påvirkning på farmakokinetikken til lesinurad. I kliniske studier ble Zurampic administrert med mat fordi den urinsyresenkende effekten var bedre i mett tilstand.

Zurampic administreres som en 50:50 blanding av lesinurad-atropisomerer. Forholdet mellom atropisomer 1 og atropisomer 2 AUC (0 -4) var 44:56 fordi atropisomer 1 gjennomgår mer omfattende metabolisme enn atropisomer 2. Dette fører til at atropisomer 1 har en lavere plasmaeksponering enn atropisomer 2.

Distribusjon

Lesinurad er i stor grad bundet til proteiner i plasma (høyere enn 98 %), hovedsakelig til albumin. Plasmaproteinbindingen er ikke betydelig endret hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Lesinurads gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady state var ca. 20 l etter intravenøs dosering. Gjennomsnittlig plasma-blod ratio for lesinurad AUC og C_{max} var ca. 1,8, noe som indikerer at radioaktiviteten holdt seg i plasma og ikke i utstrakt grad penetrerte eller fordelte seg til røde blodlegemer.

Biotransformasjon

Lesinurad gjennomgår oksidativ metabolisme hovedsakelig via cytokrom P450 (CYP) 2C9 til en intermediær metabolitt M3c (ikke vist *in vivo*) og blir videre metabolisert ved mEH til metabolitt M4. Det er minimalt bidrag fra CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A på metabolismen av lesinurad. Atropisomer 1 metaboliseres i stor grad av CYP2C9, mens atropisomer 2 metaboliseres minimalt av både CYP2C9 og CYP3A4. Det er ukjent om plasmaeksponering for metabolittene er minimal. Metabolittene er ikke kjent å bidra til den urinsyresenkende effekten av lesinurad.

Eliminasjon

Renal clearance er 25,6 ml/min (CV=56 %). Lesinurad er i stor grad proteinbundet og renal clearance er høy (sammenlignet med en typisk human glomerulær filtrasjonsrate), noe som indikerer at aktiv sekresjon spiller en viktig rolle ved renal utskillelse av lesinurad. I løpet av 7 dager etter en enkeltdose med radioaktivt merket lesinurad ble 63 % av den administrerte radioaktive dosen gjenfunnet i urin og 32 % av den administrerte radioaktive dosen ble gjenfunnet i feces. Det meste av radioaktiviteten i urin (>60 % av dosen) ble gjenfunnet i løpet av de første 24 timene. Uendret lesinurad i urinen utgjorde omtrent 30 % av dosen. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) for lesinurad var omtrent 5 timer etter en enkeltdose. Lesinurad akkumuleres ikke etter gjentatt dosering.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter gjentatt dosering én gang daglig med Zurampic var det ingen evidens for tidsavhengige endringer i farmakokinetiske egenskaper og doseproporsjonaliteten var bevart.

In vitro-undersøkelser av interaksjoner

Lesinurad metaboliseres i hovedsak av CYP2C9 og mEH og i mindre grad av CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A. *In vitro* er lesinurad en hemmer av CYP2C8, men ikke av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 og mEH. Lesinurad er i tillegg en CYP2B6- og CYP3A-induktor via CAR/PXR *in vitro*. *In vivo* er lesinurad hverken en hemmer eller induktor av CYP2C9 og 2C8, men en svak til moderat CYP3A-induktor. CYP2B6 er ikke undersøkt *in vivo*.

Lesinurad er et substrat til OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1. *In vitro* er lesinurad en hemmer av OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 og OCT1 ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. *In vivo*-aktiviteten til OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1 var derimot ikke påvirket av lesinurad. Lesinurad er ikke en *in vitro* hemmer av P-glykoprotein BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 og MATE2-K.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av kliniske data fra pasienter med urinsyregikt som ble behandlet i opptil 12 måneder estimerte økninger i lesinuradeksponering på omtrent 12 %, 31 % og

65 % for pasienter med henholdsvis lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Etter administrering av en enkeltdose med lesinurad til personer med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon var C_{max} og AUC for lesinurad henholdsvis 36 % og 30 % høyere (200 mg) hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eCrCL 60 til 89 ml/min), 20 % og 73 % høyere (200 mg) og 3 % og 50 % høyere (400 mg) hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eCrCL 30 til 59 ml/min), og 13 % høyere og 113 % høyere (400 mg) hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eCrCL <30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrering av en enkeltdose av lesinurad 400 mg hos pasienter med lett ("Child Pugh" klasse A) eller moderat ("Child Pugh" klasse B) nedsatt leverfunksjon var C_{max} for lesinurad tilsvarende som hos individer med normal leverfunksjon og AUC for lesinurad var henholdsvis 7 % og 33 % høyere enn hos individer med normal leverfunksjon. Det finnes ingen klinisk erfaring med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ("Child Pugh" klasse C).

Pasienter som er langsomme CYP2C9-omsettere

Omtrent halvparten av en oral dose lesinurad elimineres via CYP2C9-metabolisering. Effekten av CYP2C9-genotype på farmakokinetikken til lesinurad ble undersøkt hos 8 friske individer og 59 pasienter med urinsyregikt. Dette ble gjort etter daglig dosering med lesinurad i doser på 200 mg til 600 mg, med eller uten en xantinoksidasehemmer. Ved en dose på 400 mg og ved sammenligning med raske CYP2C9-omsettere (CYP2C9 *1/*1 [N=41]) ble det observert økt lesinuradeksposering hos middels CYP2C9-omsettere (CYP2C9 *1/*3 [N=4], omtrent 22 % økning i AUC) og hos langsomme CYP2C9-omsettere (CYP2C9 *3/*3 [N=1], omtrent 111 % økning i AUC), etterfulgt av høyere renal utskillelse av lesinurad. Individuelle verdier var imidlertid godt innenfor området som ble sett hos individene som var raske omsettere.

Pasienter som man vet eller antar er langsomme CYP2C9-omsettere basert på tidligere historie eller erfaring med andre CYP2C9-substrater skal bruke Parampic med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser har alder, kjønn, rase og etnisitet ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til lesinurad. Basert på farmakokinetiske modellsimuleringer, antas det at pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og redusert CYP2C9-aktivitet (samtidig administrering av en CYP2C9-hemmer eller en langsom CYP2C9-omsetter) har en økning i AUC på ca. 200 % sammenlignet med normal nyrefunksjon og upåvirket CYP2C9-aktivitet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

hypromellose

cellulose, mikrokrySTALLINSK

laktosemonohydrat

krysspovidon type A

magnesiumstearat

Tablettdrasjering
hypromellose
titandioksid
triacetin
indigokarmin
briljantblå FCF

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar (PVC/PVDC/Aluminium) blister med 10 eller 14 tabletter (kalenderpakning).
Pakningsstørrelser på 10, 28, 30, 98 i ikke-perforerte blistere.
Pakningsstørrelse på 100 x 1 filmdrasjert tablett i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland
Tlf.: +49-241-56900

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

DD/MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring (PASS): For å undersøke kardiovaskulær risiko i forbindelse med eksponering for lesinurad, hovedsakelig hos pasienter med en forhistorie med kardiovaskulære sykdommer, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre en observasjonsstudie og sende inn resultatene ifølge en avtalt protokoll.	2Q 2019

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zurampic 200 mg tabletter, filmdrasjerte
lesinurad

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lesinurad

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter, filmdrasjerte
28 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
98 tabletter, filmdrasjerte
100 x 1 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1080/001 10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1080/002 28 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1080/003 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1080/004 98 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1080/005 100x1 tabletter, filmdrasjerte (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

zurampic 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

IKKE-PERFORERT BLISTER (10 TABLETTER)

PERFORERT ENDOSEBLISTER

KALENDERBLISTER (14 TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zurampic 200 mg tabletter
lesinurad

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zurampic 200 mg filmdrasjerte tabletter lesinurad

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zurampic er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zurampic
3. Hvordan du bruker Zurampic
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zurampic
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zurampic er og hva det brukes mot

Zurampic inneholder virkestoffet lesinurad og brukes til å behandle urinsyregikt hos voksne pasienter ved å redusere urinsyrenivået i blodet. Zurampic må tas sammen med allopurinol eller febuksostat, legemidler kalt «xantinoksidasehemmere» som også brukes til å behandle urinsyregikt ved å redusere mengden med urinsyre i blodet.

Legen din vil forskrive Zurampic dersom den nåværende medisinen din ikke kontrollerer urinsyregikten tilstrekkelig. Du må ta Zurampic sammen med enten allopurinol eller febuksostat.

Hvordan Zurampic virker:

Urinsyregikt er en type leddbetennelse som er forårsaket av ansamling av uratkrystaller rundt leddene. Ved å senke mengden urinsyre i blodet stopper Zurampic denne ansamlingen og kan forhindre videre skade i leddene.

2. Hva du må vite før du bruker Zurampic

Bruk ikke Zurampic:

- dersom du er allergisk overfor lesinurad eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har tumorlysesyndrom – en hurtig nedbryting av kreftceller som kan forårsake høyt urinsyrenivå.
- dersom du har Lesch-Nyhans syndrom – en sjelden arvelig sykdom med for mye urinsyre i blodet, som bryter ut i barndommen.
- dersom nyrene dine fungerer svært dårlig eller du har nyresykdom i sluttstadiet
- dersom du har gjennomgått nyretransplantasjon
- dersom du får dialyse

Bruk ikke Zurampic dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek før du tar Zurampic hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Zurampic.

Vær oppmerksom på bivirkninger

Zurampic kan forårsake alvorlige nyreproblemer (se avsnitt 4), som forekommer oftere dersom Zurampic tas alene (se avsnitt 3). Det kan hende legen din vil ta prøver for å undersøke hvordan nyrene dine fungerer.

Rådfør deg med lege før du tar Zurampic dersom du har eller har hatt hjertesvikt eller andre hjerteproblemer.

Dersom gikten din forverres

Noen personer kan få flere giktanfall når de begynner å bruke Zurampic og i løpet av de første ukene eller månedene av behandlingen. Fortsett å bruke Zurampic dersom dette skjer, og rådfør deg med lege eller apotek. Legemidlet arbeider fortsatt med å redusere urinsyrenivået. Giktanfallet vil over tid oppstå sjeldnere dersom du fortsetter å ta Zurampic som anbefalt av legen.

Det kan være at legen din gir deg andre legemidler, som kolkisin og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Disse skal bidra til å forebygge eller behandle symptomer på giktanfall (plutselig eller alvorlig smerte og opphovning av et ledd). Legen din vil fortelle deg hvor lenge du skal bruke disse andre legemidlene.

Prøver og undersøkelser

Legen din vil undersøke hvor godt nyrene dine fungerer før du starter behandling med Zurampic og under behandlingen. Legen din kan vurdere å avbryte behandlingen med Zurampic dersom blodprøvene dine tyder på at det er forandringer i hvordan nyrene dine fungerer (forhøyet kreatininnivå i blod) eller dersom du har symptomer på nyreproblemer. Det kan hende legen din ber deg om å gjenoppta behandlingen med Zurampic når nyrefunksjonen er bedret.

Barn og ungdom

Zurampic anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Zurampic

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette skyldes at Zurampic kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen legemidler kan også påvirke måten Zurampic virker på.

Rådfør deg spesielt med lege eller apotek dersom du bruker noen av de følgende legemidlene, siden de kan påvirke måten Zurampic virker på, og det er nødvendig at legen din får vite det:

- acetylsalisylsyre – for å lindre feber og smerter – på doser over 325 mg daglig
- legemidler for å behandle høyt blodtrykk, f.eks. amlodipin
- legemidler for å behandle høyt kolesterol, f.eks. simvastatin
- flukonazol – for å behandle soppinfeksjoner
- amiodaron – for å behandle hjerterytmeproblemer
- valproinsyre, valpromid eller karbamazepin – for å behandle kramper (anfall), stemningslidelser og forebygge migrene
- sildenafil – for å behandle ereksjonsproblemer
- prevensjonsmidler – brukt for å forebygge graviditet, inkludert oral prevensjon (som p-piller), injeksjoner, plaster og implantater
- rifampin – for å behandle tuberkulose
- warfarin – for å forhindre og behandle blodpropper som kan dannes i ben, lunger, hjerne og hjertet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Zurampic dersom noe av det som står ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Graviditet og amming

Du skal unngå å bruke Zurampic under svangerskap eller dersom du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Zurampic antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller å bruke maskiner.

Zurampic inneholder laktose

Zurampic tabletter inneholder laktose (en form for sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Zurampic

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Zurampic må alltid tas sammen med morgendosen av enten allopurinol eller febuksostat.

Mangelfull etterlevelse av denne instruksjonen kan øke faren for nyrebivirkninger (se avsnitt 4).

Hvor mye skal tas

Den anbefalte dosen er 1 tablett på 200 mg én gang daglig om morgenen. Ikke ta mer enn én (1) tablett Zurampic per dag.

Bruk av dette legemidlet

- tas om morgenen sammen med mat og vann
- ta Zurampic samtidig med morgendosen av «xantinoksidasehemmeren» allopurinol eller febuksostat. Dersom du kun bruker Zurampic, er det mer sannsynlig at du får nyreproblemer
- drikk rikelig med vann i løpet av dagen. To liter er en passe mengde å drikke.

Dersom du slutter å bruke xantinoksidasehemmeren må du også slutte å bruke Zurampic.

Zurampic må aldri brukes uten en xantinoksidasehemmer. Mangelfull etterlevelse av disse instruksjonene kan øke faren for nyrebivirkninger.

Dersom du tar for mye av Zurampic

Snakk med en lege eller dra til nærmeste sykehus dersom du tar mer enn du skal av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Zurampic

Dersom du glemmer å ta en dose Zurampic, må du ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Vent og ta neste dose Zurampic sammen med neste morgendose av allopurinol eller febuksostat. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du ikke er sikker på hvordan du skal ta den neste dosen.

Dersom du avbryter behandling med Zurampic

Selv om du skulle føle deg bedre, må du ikke avbryte behandlingen med Zurampic uten å rådføre deg med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger – mindre vanlige – kan ramme opptil 1 av 100 personer

Slutt å bruke Zurampic og kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene, siden de kan være tegn på at du har problemer med nyrene. Du kan ha behov for akutt medisinsk behandling:

- smerter i siden (under ribbeina og over hoftebeinet),
- kvalme, oppkast,
- endringer i vannlatingen eller problemer med vannlatingen,
- tretthet, utilpasshet eller tap av appetitt.

Andre bivirkninger omfatter:

Vanlige – kan ramme opptil 1 av 10 personer

- influensa,
- hodepine,
- forhøyet kreatinin i blodet – vist ved undersøkelser,
- halsbrann (sure oppstøt).

Mindre vanlige – kan ramme opptil 1 av 100 personer

- nyrestein,
- væsketap.

Sjeldne – kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- hudreaksjoner, inkludert rødhet, hud som klør, vablete utslett (eksem) og hudutslett når utsatt for sollys.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zurampic

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen eller blisterfolien etter “EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zurampic

- virkestoffet er lesinurad.
- én Zurampic 200 mg filmdrasjert tablett (tablett) inneholder 200 mg lesinurad.
- andre innholdsstoffer er:
- tablettkjerne: hypromellose, mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2), krysspovidon, magnesiumstearat
- filmdrasjering: hypromellose, titandioksid, triacetin, indigokarmin, briljantblå FCF.

Hvordan Zurampic ser ut og innholdet i pakningen

Zurampic 200 mg: en blå, oval, filmdrasjert tablett med en dimensjon på 5,7 x 12,9 mm, med “LES200” inngravert på én side.

Zurampic 200 mg tabletter er tilgjengelig i gjennomslittige blistere i pakningsstørrelser på 10, 28, 30 eller 98 ikke-perforerte blistere og 100 x 1 perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 88885700

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

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH

Österreich

Grünenthal GmbH

Τηλ: + 49 241 569-0

Campus 21, Liebermannstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 550-0

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.