

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zurampic 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lesinurad.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido contém 55,92 mg de lactose (monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos azuis, ovais, 5,7 x 12,9 mm.

Comprimidos com a gravação “LES200” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zurampic, em associação com um inibidor da xantina oxidase, é indicado em adultos no tratamento adjuvante de hiperuricemia de doentes com gota (com ou sem tofo), que não atingiram os níveis alvo de ácido úrico sérico com uma dose adequada de um inibidor da xantina oxidase em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Zurampic é 200 mg uma vez por dia, de manhã. Esta é também a dose máxima (ver secção 4.4).

Os comprimidos de Zurampic têm que ser administrados concomitantemente à hora da dose matinal de um inibidor da xantina oxidase, i.e. alopurinol ou febuxostate. A dose mínima recomendada de alopurinol é 300 mg, ou 200 mg para doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina [ClCr] de 30-59 ml/min). Se o tratamento com o inibidor da xantina oxidase for interrompido, a dose de Zurampic também tem de ser interrompida.

Os doentes devem ser informados que no caso de não seguirem estas instruções podem aumentar o risco de acontecimentos renais (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser aconselhados a manterem-se bem hidratados (p.ex. 2 litros de líquidos por dia).

O nível alvo de ácido úrico sérico é inferior a 6 mg/dl (360 µmol/l). Em doentes com tofos ou sintomas persistentes, o alvo é inferior a 5 mg/dl (300 µmol/l). O nível alvo de ácido úrico sérico pode ser avaliado logo às 4 semanas após o início do tratamento com Zurampic.

A profilaxia de exacerbação da gota com colchicina ou anti-inflamatório não esteroide (AINE) é recomendada durante pelo menos 5 meses após o iniciar da terapêutica (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos (≥65 anos)

Não são necessários ajustes de dose baseados na idade (ver secção 5.2); contudo, os doentes idosos são mais suscetíveis a ter diminuição da função renal (ver recomendações de dose para compromisso renal). A experiência em doentes muito idosos (≥75 anos) é limitada (ver secção 4.4).

Compromisso Renal

Zurampic não pode ser iniciado em doentes com compromisso renal grave (ClCr inferior a 30 ml/min), com doença renal terminal ou em doentes em diálise (ver secções 4.3 e 4.4). Com base no seu mecanismo de ação, o lesinurad pode não ser eficaz nestes doentes (ver secção 5.1). Zurampic não deve ser iniciado em recetores de transplante renal.

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ClCr de 30-89 ml/min) (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2). Zurampic deve ser utilizado com precaução em doentes com uma ClCr entre 30 a 45 ml/min (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes A e B Child-Pugh) (ver secção 5.2). Zurampic não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave; pelo que, não podem ser fornecidas recomendações de dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zurampic em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Zurampic deve ser tomado de manhã com alimentos e água.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com síndrome de lise tumoral ou síndrome de Lesch-Nyhan.

Compromisso renal grave (ClCr inferior a 30 ml/min), doença renal terminal, recetores de transplante renal ou doentes em diálise (ver secção 4.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos renais

O tratamento com lesinurad 200 mg em combinação com um inibidor da xantina oxidase foi associado a um aumento da incidência de elevações da creatinina sérica, que estão relacionadas com o aumento da excreção renal de ácido úrico. Após o início do tratamento com Zurampic podem ocorrer reações adversas relacionadas com a função renal (ver secção 4.8). Foi observada uma maior incidência de elevações da creatinina sérica e de reações adversas renais, incluindo reações adversas graves, com Zurampic 400 mg, quando administrado em monoterapia ou em combinação com um inibidor da xantina oxidase, sendo a incidência maior quando Zurampic foi administrado em monoterapia. Zurampic não deve ser utilizado em monoterapia ou em doses acima da dose recomendada.

A experiência com Zurampic em doentes com uma ClCr estimada (eClCr) inferior a 45 ml/min é limitada; pelo que Zurampic deve ser utilizado com precaução em doentes com uma ClCr entre os 30 ml/min e menos de 45 ml/min.

A função renal deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com Zurampic e posteriormente monitorizada periodicamente, p.ex. 4 vezes por ano, com base em critérios clínicos, como a função renal basal, depleção de volume, doenças concomitantes ou medicações concomitantes. Os doentes com elevações da creatinina sérica superiores a 1,5 vezes o valor anterior ao tratamento devem ser cuidadosamente monitorizados. Zurampic deve ser interrompido se a creatinina sérica ultrapassar em 2 vezes o valor anterior ao tratamento ou no caso de um valor absoluto de creatinina sérica ser superior a 4,0 mg/dl. O tratamento deve ser interrompido em doentes que notifiquem sintomas que possam indicar nefropatia aguda por ácido úrico, incluindo dor do flanco, náusea ou vômitos e deve ser imediatamente medida a creatinina sérica. Zurampic não deve ser reiniciado sem que exista outra explicação para as alterações na creatinina sérica.

Doença cardiovascular pré-existente

Zurampic não é recomendado em doentes com angina instável, insuficiência cardíaca classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), hipertensão não controlada ou com um acontecimento recente de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), ou trombose venosa profunda nos últimos 12 meses, devido à insuficiência de dados. Em doentes com uma patologia cardiovascular estável, deve ser avaliada regularmente a relação benefício/risco para cada doente individual, considerando os benefícios da redução dos níveis de urato *versus* o aumento potencial do risco cardíaco (ver secção 4.8).

Ataques agudos de gota (exacerbações de gota)

Podem ocorrer exacerbações de gota após o início da terapêutica com Zurampic. Isto deve-se à redução dos níveis de ácido úrico sérico, resultando na mobilização do urato dos depósitos tecidulares. É recomendável a profilaxia de exacerbação de gota com colchicina ou um AINE durante pelo menos 5 meses, a partir do início da terapêutica com Zurampic (ver secção 4.2).

O Zurampic não necessita de ser interrompido devido a uma exacerbação de gota. A exacerbação de gota deve ser simultaneamente tratada, de forma adequada ao doente individual. O tratamento contínuo com Zurampic diminui a frequência das exacerbações de gota.

Efeito do genótipo CYP2C9

Doentes conhecidos por serem metabolizadores fracos do CYP2C9 devem ser tratados com precaução, dado que o risco potencial de efeitos adversos renais pode estar aumentado (ver secções 4.8 e 5.2).

Interações clinicamente relevantes com outros medicamentos

Substratos CYP3A

O lesinurad é um indutor ligeiro a moderado do CYP3A (ver secção 4.5). Deve ser antecipado um efeito indutor de lesinurad após 2 a 3 semanas de administração concomitante e contínua de Zurampic. Recomenda-se monitorização adicional dos lípidos e tensão arterial em doentes a utilizar medicamentos que sejam substratos sensíveis do CYP3A como alguns medicamentos hipolipemiantes (como a lovastatina ou simvastatina) ou medicamentos anti-hipertensores (como a amlodipina, felodipina ou nisoldipina), dado que a sua eficácia pode ser reduzida (ver secção 4.5).

Contraceptivos hormonais

Os contraceptivos hormonais, incluindo formas orais, injetáveis, transdérmicas ou implantes podem não ser fiáveis quando Zurampic é administrado concomitantemente. Doentes do sexo feminino em idade fértil a tomar Zurampic devem utilizar métodos adicionais de contraceção e não confiar na contraceção hormonal em monoterapia (ver secções 4.5 e 4.6).

Muito idosos (≥ 75 anos)

A experiência terapêutica em doentes com 75 anos ou mais é limitada. Recomenda-se precaução quando se tratar estes doentes com Zurampic.

Hiperuricemia secundária

Não foram realizados estudos em doentes com hiperuricemia secundária (incluindo recetores de transplante de órgãos).

Intolerância à lactose

Zurampic contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Salicilatos

Os salicilatos em doses superiores a 325 mg por dia podem diminuir a atividade do lesinurad de redução do ácido úrico sérico e não devem ser administrados concomitantemente com Zurampic. Em estudos clínicos controlados com placebo foi observada redução consistente de ácido úrico sérico em doentes a receber ácido salicílico em doses baixas em associação com alopurinol ou febuxostate. Não existem restrições para doses de salicilatos iguais ou inferiores a 325 mg por dia (i.e. para proteção cardiovascular).

Diuréticos tiazídicos

Em estudos clínicos controlados com placebo foi observada redução consistente de ácido úrico sérico em doentes a receber diuréticos tiazídicos em associação com alopurinol ou febuxostate.

Interações farmacocinéticas

Efeitos do lesinurad noutros medicamentos

Substratos CYP3A

Uma indução ligeira a moderada do CYP3A pelo lesinurad pode reduzir as exposições plasmáticas dos medicamentos administrados concomitantemente que sejam substratos sensíveis do CYP3A. Em estudos de interação realizados com Zurampic em indivíduos saudáveis e substratos CYP3A, o lesinurad reduziu as concentrações plasmáticas de sildenafil e amlodipina. Inibidores da HMG-CoA redutase que são

substratos sensíveis do CYP3A podem interagir com lesinurad. Nos ensaios clínicos principais, uma proporção maior de doentes a utilizar medicamentos hipolipemiantes ou anti-hipertensores que são substratos CYP3A teve necessidade de alterar a medicação concomitante quando tratados com Zurampic 200 mg em associação com um inibidor da xantina oxidase comparativamente a doentes tratados com placebo em associação com um inibidor da xantina oxidase (35% *versus* 28% respetivamente). Deve ser considerada a possibilidade de redução da eficácia de medicamentos tomados concomitantemente que sejam substratos CYP3A e a sua eficácia (p.ex. tensão arterial e níveis de colesterol) deve ser monitorizada (ver secção 4.4).

Varfarina

Num estudo de interação realizado em indivíduos saudáveis com doses múltiplas de Zurampic 400 mg e uma dose única de varfarina (25 mg), o lesinurad originou uma diminuição da exposição da *R*-varfarina (o enantiomero menos ativo) e não teve qualquer efeito sobre a exposição da *S*-varfarina (o enantiomero mais ativo). Adicionalmente o lesinurad originou uma diminuição de 6-8% da Razão Internacional Normalizada (INR) e do Tempo de Protrombina (TP). Deve ser aplicado o calendário de monitorização padrão da INR e não são necessárias mais ações.

Contracetivos hormonais

O lesinurad é um indutor ligeiro a moderado do CYP3A e portanto pode baixar as concentrações plasmáticas de alguns contracetivos hormonais, diminuindo assim a efetividade contracetiva (ver secções 4.4 e 4.6).

Substratos CYP2B6

Com base nos dados *in vitro*, o lesinurad pode ser um indutor ligeiro do CYP2B6 mas esta interação não foi estudada clinicamente. Assim, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados para redução da eficácia de substratos do CYP2B6 (p.ex. bupropiom, efavirenz) quando administrados concomitantemente com Zurampic.

Com base em estudos de interação em indivíduos saudáveis ou doentes com gota, Zurampic não apresenta interações clinicamente significativas com AINEs (naproxeno e indometacina), colchicina, repaglinida, tolbutamida, febuxostate ou alopurinol. Zurampic diminui ligeiramente a exposição de oxipurinol (um substrato URATI), o principal metabolito do alopurinol; contudo o efeito de redução de ácido úrico da combinação com alopurinol foi significativamente superior ao de qualquer das substâncias isoladas.

Efeito de outros medicamentos sobre lesinurad

Inibidores e indutores do CYP2C9

A exposição ao lesinurad aumenta quando é administrado concomitantemente com inibidores do CYP2C9. Fluconazol, um inibidor moderado do CYP2C9, aumentou a AUC (56%) e a C_{max} (38%) de lesinurad bem como a quantidade de lesinurad excretado na urina inalterado. É previsível que outros inibidores moderados do CYP2C9, como a amiodarona, afetem também na mesma medida a farmacocinética de lesinurad. Assim, recomenda-se a utilização de Zurampic com precaução em doentes que estejam a tomar inibidores moderados do CYP2C9. É expectável que a exposição ao lesinurad diminua quando é administrado concomitantemente com indutores do CYP2C9 (p.ex. carbamazepina, um indutor moderado do CYP2C9). Monitorizar a diminuição da eficácia quando Zurampic é administrado concomitantemente com um indutor do CYP2C9.

Rifampicina

A rifampicina, um inibidor dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATPs) e um indutor do CYP2C9, diminuiu a exposição ao lesinurad e reduziu ligeiramente a quantidade de lesinurad excretado na urina inalterado, sem efeitos clinicamente relevantes. O facto de não ter sido observada interação pode advir da combinação da indução do CYP2C9 e da inibição do OATP1B1 e 1B3.

Inibidores da époxi hidrolase

Os inibidores da Epóxi Hidrolase microsomal (EHm) (p.ex. ácido valproico, valpromida) podem interferir com o metabolismo de lesinurad. Zurampic não deve ser administrado com inibidores da EHm.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados de utilização de lesinurad em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida preventiva, é preferível evitar a utilização de Zurampic durante a gravidez. Doentes do sexo feminino em idade fértil não devem confiar na contraceção hormonal isolada quando tomam Zurampic (ver secções 4.4 e 4.5).

Amamentação

Em ratos, os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis demonstraram excreção de lesinurad no leite. Um risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Zurampic não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

O efeito de lesinurad na fertilidade não foi estudado em humanos. Em ratos, não se verificou nenhum efeito no acasalamento ou na fertilidade com lesinurad (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de lesinurad sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Zurampic 200 mg foi avaliada nos ensaios clínicos de terapêutica combinada de Fase III (incluindo estudos de extensão). As reações adversas notificadas com mais frequência durante o tratamento com Zurampic 200 mg são gripe, doença de refluxo gastroesofágico, cefaleia e creatininemia aumentada. As reações adversas graves de insuficiência renal, compromisso renal e nefrolitíase foram pouco frequentes (menos de 1 caso em cada 100 doentes) (ver Tabela 1). Nos ensaios clínicos, a maioria das reações adversas foi de intensidade ligeira ou moderada e resolvidas sem interromper o tratamento com Zurampic. A reação adversa mais frequente que originou a interrupção de Zurampic foi a creatininemia aumentada (0,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e frequência. As categorias de frequência são definidas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

A Tabela 1 lista as reações adversas identificadas em estudos clínicos com doentes a tomar Zurampic 200 mg uma vez por dia em associação com um inibidor da xantina oxidase, alopurinol ou febuxostate.

Tabela 1 Reações adversas por Classes de Sistemas de Órgãos e frequência

Classificação do Sistema de Órgãos	Frequente	Pouco Frequente	Raros
<i>Infeções e infestações</i>	Gripe		
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade*
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Desidratação	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleia		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Doença de refluxo gastroesofágico		
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Insuficiência renal** Compromisso renal Nefrolitíase	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Creatininemia aumentada		

*Fotodermatose, reação de fotossensibilidade, dermatite alérgica, prurido e urticária.

**Inclui os termos preferenciais: insuficiência renal, insuficiência renal crónica e insuficiência renal aguda

Descrição das reações adversas selecionadas

Acontecimentos renais

Zurampic origina um aumento na excreção renal de ácido úrico, o que pode levar a aumentos transitórios da creatininemia, reações adversas renais e pedras nos rins. Apesar de terem sido estudadas outras doses, a dose recomendada de Zurampic é 200 mg por dia em associação com um inibidor da xantina oxidase.

Em três ensaios de 12 meses controlados com placebo de Zurampic em associação com um inibidor da xantina oxidase *versus* um inibidor da xantina oxidase isolado (placebo), as elevações dos níveis de creatininemia entre 1,5-3 vezes acima da linha basal ocorreram em 3,9% dos doentes a tomar Zurampic 200 mg, 10,0% dos doentes a tomar Zurampic 400 mg e 2,3% com placebo; as elevações dos níveis de creatininemia 2 vezes ou mais acima da linha basal ocorreram em 1,8% dos doentes a tomar Zurampic 200 mg, 6,7% dos doentes a tomar Zurampic 400 mg e 0% com placebo. Em geral, estas elevações da creatininemia resolveram-se, na sua maioria sem interrupção do tratamento. As reações adversas renais foram notificadas em doentes tratados com Zurampic 200 mg (5,7%) e Zurampic 400 mg (11,8%) comparativamente ao placebo (4,5%), resultando na interrupção do tratamento em 1,2%; 3,3% e 1% respetivamente (ver secção 4.4). A reação adversa renal mais frequente foi creatininemia aumentada (4,3% com Zurampic 200 mg e 7,8% com Zurampic 400 mg comparativamente a 2,3% com placebo). Em doentes com compromisso renal moderado, a incidência de reações adversas renais foi semelhante em todos os grupos de tratamento: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) e placebo (13,3%). Reações adversas renais graves, p.ex. insuficiência renal aguda e compromisso renal foram notificadas em doentes tratados com lesinurad 400 mg (1%) e placebo (0,4%) e em nenhum doente tratado com lesinurad 200 mg. Incluindo a combinação dos estudos de extensão de longo prazo, as incidências de reações adversas renais graves (incluindo insuficiência renal aguda) por 100 doentes-anos de exposição foram 0,4 e 1,4 para Zurampic 200 mg e Zurampic 400 mg, em combinação com um inibidor da xantina oxidase,

respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4). Os dados dos estudos de extensão a longo prazo até 24 meses revelaram um perfil de segurança renal de acordo com o observado em estudos controlados com placebo.

Num estudo de 6 meses, com dupla ocultação e em monoterapia de Zurampic controlado com placebo, foram notificadas reações adversas renais e reações adversas renais graves (incluindo insuficiência renal aguda) em 17,8% e em 4,7% dos doentes tratados com Zurampic 400 mg isoladamente e em nenhum dos doentes tratados com placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4). Entre as reações adversas renais graves foram notificadas: insuficiência renal, insuficiência renal aguda e compromisso renal em 1,9%; 1,9% e 0,9%, respetivamente, dos doentes tratados com lesinurad 400 mg em monoterapia e em nenhum dos doentes tratados com placebo. Dado que a incidência de reações adversas renais graves aumentou em monoterapia comparativamente à terapêutica combinada com um inibidor da xantina oxidase, Zurampic não deve ser utilizado em monoterapia (ver secções 4.2 e 5.1).

Nos estudos de 12 meses de Zurampic em associação com um inibidor da xantina oxidase foi permitida a entrada de doentes com história clínica de pedras nos rins. Nestes estudos, as reações adversas de pedras nos rins (sendo nefrolitíase a mais frequente) foram notificadas em doentes tratados com Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) e placebo (1,7%).

Segurança cardiovascular

Nos estudos clínicos de terapêutica combinada, controlados com placebo, autorizados em dupla ocultação, as incidências de doentes com Acontecimentos Adversos Cardiovasculares *Major* adjudicados (morte CV, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal) por 100 doentes-anos de exposição foram: 0,71 (IC 95% 0,23; 2,21) para placebo, 0,96 (IC 95% 0,36; 2,57) para Zurampic 200 mg, e 1,94 (IC 95% 0,97; 3,87) para Zurampic 400 mg quando utilizado em associação com um inibidor da xantina oxidase. Uma relação causal com Zurampic não foi estabelecida. Todos os doentes com Acontecimentos Adversos Cardiovasculares *Major* tratados com Zurampic 200 mg tinham história clínica de insuficiência cardíaca, AVC, ou enfarte do miocárdio. Uma análise *post-hoc* num subgrupo de doentes com risco cardiovascular basal elevado (definido por acidente isquémico transitório, angina de peito, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, doença vascular periférica e/ou AVC) mostrou que a incidência de Acontecimentos Adversos Cardiovasculares *Major* foi 1/52 para placebo e 4/53 para Zurampic 200 mg quando utilizado em associação com um inibidor da xantina oxidase.

Hipersensibilidade

Durante o programa clínico de lesinurad foram notificados casos raros de hipersensibilidade (fotodermatose, reação de fotossensibilidade, dermatite alérgica, prurido e urticária). Nenhum deles foi grave ou exigiu hospitalização.

Outras populações especiais

Doentes com compromisso renal

Não foram observadas diferenças na segurança de Zurampic em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (eClCr de 30-89 ml/min) comparativamente a doentes com função renal normal (ver secções 4.2 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico no caso de uma sobredosagem, e os sintomas de sobredosagem não estão estabelecidos. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser submetidos a tratamento sintomático e de suporte, incluindo hidratação adequada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações Antigota, Preparações que aumentam a eliminação de ácido úrico, código ATC: M04AB05

Mecanismo de ação

O lesinurad é um inibidor seletivo da reabsorção de ácido úrico que inibe o transportador de ácido úrico URAT1. O URAT1 é responsável pela maioria da reabsorção de ácido úrico filtrado no lúmen tubular renal. Pela inibição do URAT1, o lesinurad aumenta a excreção de ácido úrico e consequentemente diminui o ácido úrico sérico (AUs). O lesinurad também inibe o OAT4, um transportador de ácido úrico envolvido na hiperuricemia induzida por diuréticos.

O lesinurad, quando combinado com um inibidor da xantina oxidase, aumenta a excreção de ácido úrico e diminui a sua produção, o que dá lugar a uma redução maior do AUs. O lesinurad só deve ser utilizado em associação com um inibidor da xantina oxidase, já que a utilização da associação reduz a quantidade de ácido úrico disponível para excreção e diminui o risco de acontecimentos renais.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos no ácido úrico sérico e na excreção urinária de ácido úrico

Em indivíduos saudáveis, o lesinurad 200 mg baixou os níveis de AUs e aumentou a depuração renal e excreção fracionada de ácido úrico. As reduções de AUs médias após administração de Zurampic 200 mg isoladamente foram aproximadamente 46% e 26% às 6 horas e 24 horas pós-dose respetivamente. Quando Zurampic 200 mg foi adicionado a um inibidor da xantina oxidase (i.e. febuxostate), reduções adicionais nas AUs de 25% e 19% foram observadas às 6 horas e 24 horas pós-dose, respetivamente.

Efeito na repolarização cardíaca

Em indivíduos saudáveis, lesinurad em doses até 1.600 mg, não demonstrou qualquer efeito nos parâmetros do ECG (incluindo intervalo QTc).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Zurampic 200 mg e 400 mg administrado uma vez por dia foi avaliada em 3 estudos clínicos multicêntricos, randomizados, em dupla ocultação e controlados com placebo, em 1.537 doentes adultos (13% destes doentes eram idosos, ≥ 65 anos de idade) com hiperuricemia e gota, em associação com um inibidor da xantina oxidase, alopurinol (CLEAR1 e CLEAR2) ou febuxostate (CRYSTAL). Todos os estudos tiveram uma duração de 12 meses e os doentes receberam tratamento profilático para as exacerbações de gota com colchicina ou AINEs durante os primeiros 5 meses de tratamento com lesinurad.

Com base nestes estudos, Zurampic é apenas recomendado numa dose de 200 mg uma vez por dia em associação com um inibidor da xantina oxidase (ver secções 4.2, 4.4).

Zurampic como adjuvante ao alopurinol em doentes com respostas inadequadas

Os estudos CLEAR1 e CLEAR2 incluíram doentes com gota que se encontravam numa dose estável de alopurinol de pelo menos 300 mg (ou 200 mg para doentes com compromisso renal moderado), tinham

níveis de ácido úrico sérico superiores a 6,5 mg/dl e notificaram pelo menos 2 exacerbações de gota nos últimos 12 meses. Em ambos os estudos, 61% dos doentes tinham compromisso renal ligeiro ou moderado e 19% tinham tofos no início. Os doentes continuaram com a sua dose de alopurinol e foram aleatorizados 1:1:1 para receber uma vez por dia Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg, ou placebo.

O objetivo primário de eficácia em ambos os estudos CLEAR1 e CLEAR2 foi a proporção de doentes que alcançaram um nível alvo de ácido úrico sérico inferior a 6 mg/dl ao Mês 6. Em ambos os estudos, significativamente mais doentes tratados com Zurampic 200 mg em associação com alopurinol alcançaram os níveis alvo de ácido úrico sérico inferiores a 6 mg/dl ao Mês 6 e ao Mês 12, comparativamente a doentes que receberam placebo em combinação com alopurinol (ver Tabela 2).

A estabilidade da resposta mantida foi demonstrada, com uma maior proporção de doentes tratados com Zurampic 200 mg em associação com alopurinol atingindo os níveis alvo de ácido úrico sérico a cada visita durante 3 meses consecutivos (Meses 4, 5, e 6) comparativamente aos doentes tratados com placebo em associação com alopurinol (ver Tabela 2).

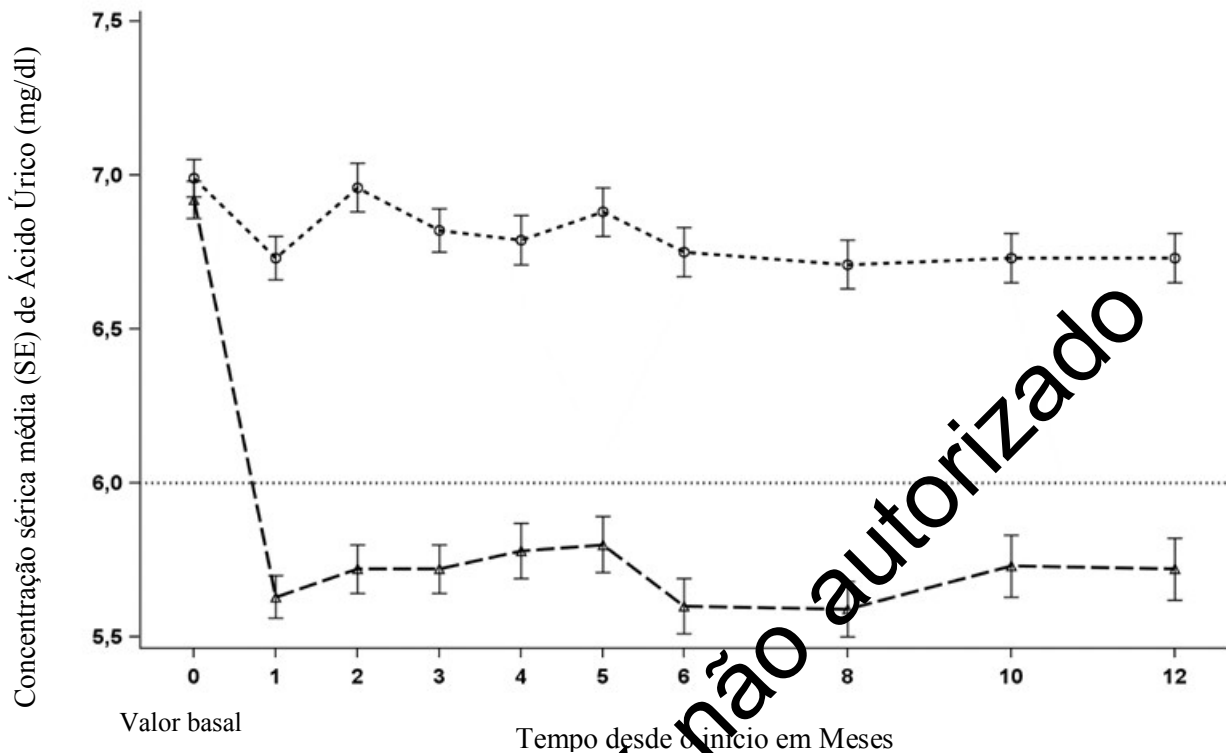
Tabela 2 Proporção de doentes que alcançaram os níveis alvo de ácido úrico sérico (< 6 mg/dl) com Zurampic em combinação com alopurinol – Dados agrupados dos estudos CLEAR1 e CLEAR2

	Proporção de doentes que alcançaram o alvo de ácido úrico sérico (< 6,0 mg/dl) N (%)		Diferença na proporção (IC 95%)
Momento de avaliação	Placebo + alopurinol N=407	Zurampic 200 mg + alopurinol N=405	Zurampic 200 mg vs. placebo
Meses 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Mês 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Mês 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Quando Zurampic foi adicionado ao alopurinol originou redução imediata dos níveis médios de ácido úrico sérico em comparação com placebo, que foi mantida a longo prazo nos doentes que continuaram o tratamento (ver Figura 1).

Figura 1

Níveis médios de ácido úrico sérico em estudos clínicos agrupados com Zurampic em associação com alopurinol em doentes com resposta inadequada ($AUs \geq 6 \text{ mg/dl}$) ao alopurinol em monoterapia



Grupo de tratamento: --o-- Placebo + alopurinol, —Δ— Zurampic 200mg + alopurinol

Em cada estudo, uma proporção maior de doentes tratados com Zurampic 200 mg em associação com alopurinol, comparativamente aos doentes tratados com placebo em associação com alopurinol, atingiu um nível de ácido úrico sérico inferior a 5 mg/dl ao Mês 6 (CLEAR1: 29% versus 10%; CLEAR2: 35% versus 5%).

Zurampic em associação com febuxostate na gota tofácea

O estudo CRYSTAL incluiu doentes com gota com tofos mensuráveis. Os doentes receberam febuxostate 80 mg uma vez por dia, durante 3 semanas, sendo depois aleatorizados 1:1:1 para doses diárias de Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg, ou placebo em associação com febuxostate. Sessenta e seis por cento dos doentes tinham compromisso renal ligeiro ou moderado. Cinquenta por cento dos doentes tinham um valor basal $AUs \geq 5,0 \text{ mg/dl}$, depois de 3 semanas de tratamento com febuxostate em monoterapia.

Quando Zurampic foi adicionado ao febuxostate originou uma redução imediata dos níveis médios de ácido úrico sérico em comparação com placebo, que foi mantida a longo prazo nos doentes que continuaram o tratamento.

No subgrupo de doentes com uma concentração basal de $AUs \geq 5,0 \text{ mg/dl}$, após 3 semanas de tratamento com febuxostate, foi alcançada uma diferença estatisticamente significativa em todas as visitas do estudo com Zurampic 200 mg em associação com febuxostate em comparação com placebo em associação com febuxostate (ver Tabela 3).

Tabela 3 Proporção de doentes com valor basal de AUs $\geq 5,0$ mg/dl que alcançaram os níveis alvo de ácido úrico sérico ($< 5,0$ mg/dl) com Zurampic em associação com febuxostate

	Proporção de doentes que alcançaram o Alvo de ácido úrico sérico ($< 5,0$ mg/dl) N(%)		Diferença na proporção (IC 95%)
Momento de avaliação	Placebo + febuxostate 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostate 80 mg N=59	Zurampic 200 mg vs. placebo
Meses 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12; 0,42)
Mês 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03; 0,38)
Mês 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05; 0,39)

Objetivo primário em doentes com compromisso renal

Tal como na população geral do estudo, a proporção de doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (eClCr 30-89 ml/min) que alcançou os níveis alvo de ácido úrico sérico ao Mês 6 foi de 56% para Zurampic 200 mg *versus* 29% para placebo quando associados com alopurinol, e de 40% para Zurampic 200 mg *versus* 26% para placebo quando associados com febuxostate em doentes com valor basal AUs $\geq 5,0$ mg/dl.

Resultados clínicos – exacerbações de gota que requerem tratamento

Nos últimos 6 meses dos ensaios aleatorizados (uma vez interrompida a profilaxia de exacerbação de gota), as taxas de exacerbação de gota que necessitaram tratamento foram baixas e comparáveis a placebo com uma mediana das pontuações de 0. Nos ensaios abertos de extensão a longo prazo, as taxas de exacerbações de gota que necessitaram tratamento diminuíram ainda mais nos 60% de indivíduos que participaram nos estudos de extensão e continuaram o tratamento com Zurampic 200 mg em associação com alopurinol ou febuxostate ao longo de um ano adicional de tratamento.

Resultados clínicos – resolução e redução dos tofos

No estudo CRYSTAL, a proporção de indivíduos que experienciaram uma resolução completa (definida como uma resolução de 100% de pelo menos um tofo alvo e sem nenhum tofo a apresentar progressão) de ≥ 1 tofo alvo foi superior no grupo tratado com Zurampic 200 mg em associação com febuxostate comparativamente com placebo em associação com febuxostate, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas (26% comparativamente a 21%). Após a continuação do tratamento até 24 meses com Zurampic 200 mg em associação com febuxostate, a proporção de indivíduos que experimentaram resolução completa de pelo menos um tofo alvo aumentou para 53% dos indivíduos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zurampic em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção e tratamento de hiperuricemia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de lesinurad é aproximadamente de 100%. Após administração oral o lesinurad é rapidamente absorvido. Após a administração de uma dose oral única de lesinurad, quer em

jejum quer após ingestão de alimentos, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) foram alcançadas no prazo de 1 a 4 horas. As exposições de C_{max} e AUC de lesinurad aumentaram proporcionalmente com doses únicas de lesinurad entre 5 a 1200 mg. Com ingestão de alimentos, após uma dose única de lesinurad 200 mg, as médias geométricas de C_{max} e AUC de lesinurad foram de 6 µg/ml e 29 µg/h/ml, respetivamente. Aparentemente não há influência do conteúdo lipídico de uma refeição na farmacocinética de lesinurad. Nos ensaios clínicos, Zurampic foi administrado com alimentos, uma vez que a redução de ácido úrico sérico melhorava nessas condições.

Zurampic é administrado como uma mistura 50:50 de atropisómeros de lesinurad. A AUC(0-24) da razão do atropisómero 1 para atropisómero 2 foi de 44:56 porque o atropisómero 1 sofre uma metabolização mais extensiva do que o atropisómero 2, provocando uma exposição plasmática do atropisómero 1 inferior à do atropisómero 2.

Distribuição

O lesinurad liga-se extensivamente (mais de 98%) às proteínas plasmáticas, maioritariamente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas não é significativamente alterada em doentes com compromisso renal ou hepático. O volume de distribuição médio de lesinurad em estado estacionário foi aproximadamente 20 l após administração intravenosa. Os quocientes médios plasma/sangue da AUC e C_{max} de lesinurad foram aproximadamente 1,8, indicando que a radioatividade ficou confinada em grande medida ao espaço plasmático e não houve penetração ou partição extensiva para os eritrócitos.

Biotransformação

O lesinurad sofre metabolismo oxidativo principalmente via citocromo P450 (CYP) 2C9 para o metabolito intermédio M3c (não detetado *in vivo*) e é subsequentemente metabolizado pelo HEm no metabolito M4; existe uma contribuição mínima do CYP1A1, CYP2C19 e CYP3A no metabolismo do lesinurad. O atropisómero 1 é extensivamente metabolizado pelo CYP2C9 enquanto que o atropisómero 2 sofre uma metabolização mínima por ambos CYP2C9 e CYP3A4. Não é claro que as exposições do metabolito plasmático sejam mínimas. Não se sabe se os metabolitos contribuem para os efeitos redutores de ácido úrico de lesinurad.

Eliminação

A depuração renal é 25,6 ml/min (CV=36%). O lesinurad liga-se extensivamente às proteínas e a depuração renal é elevada (em comparação com a taxa de filtração glomerular humana típica), indicando que a excreção ativa desempenha um papel importante na excreção renal do lesinurad. Nos 7 dias após uma toma única de lesinurad marcado radioativamente, 63% da dose radioativa administrada foi recuperada na urina e 32% da dose radioativa administrada foi recuperada nas fezes. A maioria da radioatividade recuperada na urina (> 60% da dose) ocorreu nas primeiras 24 horas. O lesinurad inalterado na urina representou aproximadamente 30% da dose. A semivida ($t_{1/2}$) de eliminação de lesinurad foi de aproximadamente 7 horas após uma dose única. Após múltiplas doses não há acumulação de lesinurad.

Linearidade/não linearidade

Após múltiplas administrações de Zurampic uma vez por dia, não houve evidência de alterações dependentes do tempo nas propriedades farmacocinéticas, conservado-se a proporcionalidade da dose.

Avaliação de interações *in vitro*

O lesinurad é maioritariamente metabolizado pelo CYP2C9 e HEm, e em menor extensão pelo CYP1A1, CYP2C19 e CYP3A. *In vitro*, o lesinurad é um inibidor do CYP2C8, mas não do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e HEm. Adicionalmente *in vitro*, o lesinurad é um indutor do CYP2B6 e CYP3A via CAR/PXR. *In vivo*, o lesinurad não é nem um inibidor nem um indutor do CYP2C9 e 2C8, mas um indutor ligeiro a moderado do CYP3A. *In vivo*, o CYP2B6 não foi estudado.

O lesinurad é um substrato do OATP1B1, OAT1, OAT3 e OCT1. *In vitro*, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, o lesinurad é um inibidor do OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 e OCT1. Contudo,

a atividade *in vivo* do OATP1B1, OAT1, OAT3 e OCT1 não foi afetada pelo lesinurad. *In vitro*, o lesinurad não é um inibidor da glicoproteína-P, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 e MATE2-K.

Populações especiais

Compromisso renal

Os dados clínicos da análise farmacocinética populacional em doentes com gota tratados até 12 meses estimam aumentos na exposição de lesinurad de aproximadamente 12%, 31% e 65% em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, comparativamente a doentes com função renal normal.

Após a administração de uma dose única de lesinurad a indivíduos com compromisso renal, comparativamente a indivíduos com função renal normal, a C_{max} e AUC de lesinurad foram, respetivamente, 36% e 30% superiores (200 mg) em doentes com compromisso renal ligeiro (eClCr de 60 a 89 ml/min), 20% e 73% superiores (200 mg) e 3% e 50% superiores (400 mg) em doentes com compromisso renal moderado (eClCr de 30 a 59 ml/min), e 13% superiores e 113% superiores (400 mg) em doentes com compromisso renal grave (eClCr < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Após administração de uma dose única de lesinurad 400 mg em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh), a C_{max} de lesinurad foi comparável a indivíduos com função hepática normal e a AUC de lesinurad foi 7% e 33% superior, respetivamente. Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh).

Metabolizadores fracos do CYP2C9

Aproximadamente metade de uma dose oral de lesinurad é eliminada através da via metabólica CYP2C9. O efeito do genótipo CYP2C9 na farmacocinética do lesinurad foi estudado em 8 indivíduos saudáveis e 59 doentes com gota após uma dose diária de lesinurad variando entre 200 mg a 600 mg na ausência ou presença de um inibidor da xantina oxidase. Na dose de 400 mg, quando comparado com grandes metabolizadores do CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]) observou-se maior exposição de lesinurad em metabolizadores intermédios do CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N=4], um aumento aproximado da AUC de 22%) e em metabolizadores fracos do CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], um aumento aproximado da AUC de 111%) acompanhada de maior excreção renal de lesinurad. Não obstante, os valores individuais encontravam-se dentro do intervalo observado para indivíduos que eram grandes metabolizadores.

Os doentes que se sabe ou se suspeita serem metabolizadores fracos do CYP2C9 com base em história prévia ou experiência com outros substratos CYP2C9 devem utilizar Zurampic com precaução (ver secção 4.4).

Outras populações especiais

Com base na análise farmacocinética populacional, idade, género, raça e etnia não têm qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de lesinurad. Com base numa simulação de um modelo farmacocinético, prevê-se que doentes com compromisso renal moderado e reduzida atividade CYP2C9 (administração concomitante de um inibidor CYP2C9 ou metabolizador fraco do CYP2C9) tenham um aumento da AUC de aproximadamente 200% em comparação com função renal normal e atividade CYP2C9 não comprometida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

hipromelose
celulose microcristalina
lactose mono-hidratada
crospovidona tipo A
estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

hipromelose
dióxido de titânio
triacetina
carmim de índigo
Azul Brilhante FCF

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister transparente (PVC/PVDC/Alumínio) de 10 ou 14 (blister calendário) comprimidos.
Embalagens de 10, 28, 30, 98 comprimidos em blisters não perfurados.
Embalagem de 100 x 1 comprimido revestido por película em blisters perfurados dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1080/001 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1080/002 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1080/003 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1080/004 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1080/005 100x1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD/MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Por forma a investigar o risco cardiovascular associado com a exposição a lesinurad, principalmente em doentes com história de doença cardiovascular, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá realizar e apresentar os resultados de um estudo prospetivo observacional em linha com o protocolo acordado	2Q 2019

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zurampic 200 mg comprimidos revestidos por película
lesinurad

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lesinurad.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1080/001 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1080/002 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1080/003 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1080/004 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1080/005 100x1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zurampic 200mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER NÃO-PERFURADO (10 COMPRIMIDOS)

BLISTER PERFURADO DOSE UNITÁRIA

BLISTER CALENDÁRIO (14 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zurampic 200 mg comprimidos
lesinurad

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Zurampic 200 mg comprimidos revestidos por película lesinurad

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Zurampic e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zurampic
3. Como tomar Zurampic
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zurampic
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zurampic e para que é utilizado

Zurampic contém a substância ativa lesinurad e é utilizado para tratar gota em doentes adultos através da diminuição dos níveis de ácido úrico no sangue. Zurampic tem que ser tomado em associação com alopurinol ou febuxostate, que são medicamentos chamados “inibidores da xantina oxidase” e são também utilizados para tratar a gota através da diminuição da quantidade de ácido úrico no seu sangue.

O seu médico irá receitar Zurampic se o seu medicamento atual não estiver a controlar a sua gota. Tem que utilizar Zurampic em conjunto com alopurinol ou febuxostate.

Como atua Zurampic:

A gota é um tipo de artrite causada por acumulação de cristais de urato à volta das articulações. Ao reduzir a quantidade de ácido úrico no sangue, Zurampic impede esta acumulação e pode evitar lesões maiores nas articulações.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zurampic

Não tome Zurampic:

- se tem alergia ao lesinurad ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem “síndrome de lise tumoral” – uma rápida degradação das células cancerígenas, o que pode originar aumento dos níveis de ácido úrico.

- se tem “síndrome de Lesch-Nyhan” – uma doença hereditária rara que se inicia na infância, em que existe ácido úrico em excesso no sangue.
- se os seus rins funcionam mal ou se sofre de “Doença Renal Terminal”
- se recebeu um transplante renal
- se faz diálise renal.

Não tome Zurampic se alguma das situações acima referidas se aplicar a si. Se tiver alguma dúvida fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zurampic.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zurampic.

Procurar efeitos secundários

Zurampic pode causar problemas renais graves (ver secção 4), que ocorrem mais frequentemente se Zurampic for tomado isoladamente (ver secção 3). O seu médico pode pedir-lhe para fazer análises para avaliar como os seus rins estão a funcionar.

Informe o seu médico antes de tomar Zurampic se tem ou teve insuficiência cardíaca ou outros problemas no coração.

Se a sua gota piorar

Algumas pessoas podem ter mais crises de gota (exacerbações de gota) quando iniciam a utilização de Zurampic e durante as primeiras semanas ou meses de tratamento. Se isto acontecer, não pare de tomar Zurampic e fale com o seu médico ou farmacêutico. O medicamento continua a atuar na redução de ácido úrico. Se continuar a tomar Zurampic conforme indicado pelo seu médico, com o passar do tempo os seus ataques de gota vão ser menos frequentes.

O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos tais como “colchicina” e “anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)”. Estes destinam-se a ajudar a prevenir ou tratar os sintomas dos ataques de gota (uma dor repentina ou grave e inchaço de uma articulação). O seu médico irá informá-lo sobre quanto tempo deve durar o tratamento com estes medicamentos.

Análises e controlo

O seu médico irá verificar o funcionamento dos seus rins antes de iniciar e durante o tratamento com Zurampic. O seu médico pode considerar parar o tratamento com Zurampic se as suas análises ao sangue indicarem alterações no funcionamento dos seus rins (aumento dos níveis de creatinina no sangue) ou se tiver sintomas de problemas nos rins. O seu médico pode indicar-lhe que retome o tratamento com Zurampic quando a sua função renal melhorar.

Crianças e adolescentes

Não é recomendada a utilização de Zurampic em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Zurampic

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Zurampic pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Também outros medicamentos podem afectar o modo como Zurampic atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, uma vez que estes podem interagir com Zurampic e o seu médico precisará de ter conhecimento:

- ácido acetilsalicílico – para aliviar a febre e dor - em doses acima de 325 mg por dia
- medicamentos para tratar a tensão arterial elevada, por exemplo, amlodipina

- medicamentos para tratar níveis de colesterol elevados, por exemplo sinvastatina
- fluconazol – para tratar infecções fúngicas
- amiodarona – para tratar problemas de ritmo cardíaco
- ácido valproico, valpromida ou carbamazepina – para tratar ataques (convulsões), alterações de humor e prevenir enxaquecas
- sildenafil – para tratar a disfunção erétil
- contraceptivos – utilizados para prevenir a gravidez, incluindo contraceção oral (como a “pílula”), injeções, pensos impregnados e implantes
- rifampicina – para tratar a tuberculose
- varfarina – para prevenir e tratar os coágulos sanguíneos que se formam nas pernas, pulmões, cérebro e coração.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou caso tenha dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zurampic.

Gravidez e amamentação

Deve evitar tomar Zurampic durante a gravidez ou se estiver a amamentar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Zurampic afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar qualquer ferramenta ou máquina.

Zurampic contém lactose

Os comprimidos de Zurampic contêm lactose (um tipo de açúcar). Se lhe foi dito pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Zurampic

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Zurampic tem que ser sempre tomado de manhã juntamente com alopurinol ou febuxostate. O não seguimento destas instruções pode aumentar o risco de efeitos secundários renais (ver secção 4).

Quanto tomar

A dose recomendada é 1 comprimido de 200 mg uma vez por dia, de manhã. Não tome mais do que um (1) comprimido de Zurampic por dia.

Tomar este medicamento

- tomar de manhã com alimentos e água
- tomar Zurampic ao mesmo tempo que toma a sua dose matinal do medicamento “inibidor da xantina oxidase” – alopurinol ou febuxostate. Se tomar Zurampic sozinho pode ficar mais suscetível a ter problemas renais.
- beba muita água durante o dia. Dois litros é uma boa quantidade para ser bebida.

Se parar de tomar o seu medicamento inibidor da xantina oxidase, também tem de parar de tomar Zurampic. O Zurampic nunca deve ser tomado sem o medicamento “inibidor da xantina oxidase”. O não seguimento destas instruções pode aumentar o risco de efeitos secundários renais.

Se tomar mais Zurampic do que deveria

Se tomar mais deste medicamento do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Zurampic

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Aguarde e tome a sua próxima dose de Zurampic com a sua próxima dose matinal de alopurinol ou febuxostate. Caso tenha dúvidas sobre como tomar a próxima dose, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Zurampic

Não pare de tomar Zurampic sem o aconselhamento do seu médico, mesmo que se sinta melhor.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves – Pouco frequentes – podem afetar até 1 em 100 pessoas

Pare de tomar Zurampic e consulte um médico imediatamente se sentir alguns dos seguintes efeitos secundários graves, dado que estes podem ser sinais de um problema com os seus rins – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- dor lateral (abaixo das costelas e acima da sua anca),
- sentir-se doente (náuseas), estiver doente (vómitos),
- alterações ao urinar ou dificuldade a urinar,
- sentir-se cansado ou com mau estar ou perder o apetite.

Outros efeitos secundários incluem

Frequentes – podem afetar até 1 em 10 pessoas

- gripe (influenza),
- dor de cabeça,
- aumento na quantidade de creatinina no seu sangue – observado nas análises,
- azia (refluxo ácido).

Pouco frequentes – podem afetar até 1 em 100 pessoas

- pedras nos rins
- desidratação (perda de grande quantidade de fluido corporal)

Raros – podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- reações na pele, incluindo vermelhidão, pele com comichão, erupção na pele com nódulos (urticária) e erupção na pele aquando a exposição ao sol.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zurampic

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zurampic

- a substância ativa é lesinurad.
- cada Zurampic 200 mg comprimido revestido por película (comprimido) contém 200 mg de lesinurad.
- os outros componentes são:
- núcleo do comprimido: hipromelose, celulose microcristalina, lactose monohidratada (ver secção 2), crospovidona, estearato de magnésio
- revestimento do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, carmim de índigo, azul brilhante.

Qual o aspeto de Zurampic e conteúdo da embalagem

Zurampic 200 mg: um comprimido revestido por película azul oval, de dimensões 5,7 x 12,9 mm, com a gravação “LES200” numa das faces.

Os comprimidos de Zurampic 200 mg estão disponíveis em blisters transparentes em embalagens de 10, 28, 30 ou 98 blisters não perfurados e 100 x 1 blister perfurados dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

España

Grünenthal 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 47 49 45 80

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 290 52 00
beinfo@grunenthal.com

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado