

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zurampic 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lesinurad 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză 52,92 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate ovale, de 5,7 x 12,9 mm, de culoare albastră.

Comprimatele sunt marcate cu „LES200” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zurampic în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază este indicat la adulți ca adjuvant în tratamentul hiperuricemiei la pacienții cu gută (cu sau fără tofi gutoși) care nu au obținut valori plasmatiche țintă de acid uric cu o doză adecvată a unui inhibitor de xantin-oxidază în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Zurampic este 200 mg o dată pe zi dimineața. Aceasta este de asemenea doza maximă (vezi pct.4.4).

Comprimatele de Zurampic trebuie administrate concomitent cu doza de dimineață a inhibitorului de xantin-oxidază, adică alopurinol sau febuxostat. Doza minimă recomandată de alopurinol este 300 mg sau 200 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 59 ml/min). Dacă tratamentul cu inhibitorul de xantin-oxidază este întrerupt, trebuie, de asemenea, oprită și administrarea Zurampic.

Pacienții trebuie informați că dacă nu respectă aceste instrucțiuni poate crește riscul pentru reacții adverse renale (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie instruiți să se hidrateze corespunzător (de exemplu, 2 litri de lichide pe zi).

Valoarea plasmatică țintă a acidului uric este mai mică de 6 mg/dl (360 μmol/l). La pacienții care prezintă tofi gutoși sau simptome persistente, valoarea țintă este mai mică de 5 mg/dl (300 μmol/l).

Măsurarea concentrației plasmatice de acid uric se poate efectua după primele 4 săptămâni de la inițierea tratamentului cu Zurampic.

La inițierea tratamentului se recomandă profilaxia episodului acut de gută cu colchicină sau un medicament anti-inflamator nesteroidian (AINS) timp de cel puțin 5 luni (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2); totuși, este mai probabil ca funcția renală să fie scăzută la pacienții vârstnici (vezi recomandările de administrare la pacienții cu insuficiență renală). Experiența la pacienții foarte vârstnici (≥75 ani) este foarte limitată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Zurampic nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții cărora li se efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3 și 4.4). Pe baza mecanismului de acțiune, lesinurad poate să nu fie eficient la acești pacienți (vezi pct. 5.1). Zurampic nu trebuie administrat la pacienții cărora li s-a efectuat transplant renal.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei cuprins 30 și 89 ml/min) (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Zurampic trebuie administrat cu atenție la pacienții cu clearance-ul creatininei cuprins între 30 și de 45 ml/min (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh clasa A sau B) (vezi pct. 5.2). Zurampic nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă; de aceea, nu se pot face recomandări pentru administrare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zurampic la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Zurampic trebuie administrat dimineața cu alimente și apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu sindrom de liză tumorală sau sindrom Lesch-Nyhan.

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), boală renală în stadiu terminal, pacienți cu transplant renal sau pacienți cărora li se efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evenimente renale

Tratamentul cu lesinurad 200 mg în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază a fost asociat cu o incidență mare a creșterilor reversibile ale creatininei plasmatică, care sunt corelate cu creșterea eliminării renale a acidului uric. Reacțiile adverse legate de funcția renală pot să apară după inițierea tratamentului cu Zurampic (vezi pct. 4.8). O incidență mai mare a creșterilor concentrației plasmatică a creatininei și a reacțiilor adverse renale, inclusiv reacții adverse grave, a fost observată cu Zurampic 400 mg administrat în monoterapie sau în asociere cu un inhibitor de xantin-oxidază, cu cea mai mare incidență pentru Zurampic în monoterapie. Zurampic nu trebuie utilizat în monoterapie sau în doze mai mari decât doza recomandată.

Experiența cu Zurampic la pacienți cu un clearance estimat al creatininei (CLCr) <45 ml/min este limitată; prin urmare Zurampic trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu un clearance al creatininei de la 30 ml/min la <45 ml/min.

Funcția renală trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Zurampic și monitorizată periodic în continuare, de exemplu de 4 ori pe an, pe baza considerațiilor clinice, sunt funcția renală inițială, volumul depleției, boli concomitente sau medicamente administrate concomitent. Pacienții cu creșteri ale creatininei plasmatică mai mari de 1,5 ori față de valoarea inițială trebuie să fie atent monitorizați. Administrarea Zurampic trebuie întreruptă dacă valoarea plasmatică a creatininei este crescută mai mult de 2 ori față de valoarea măsurată înainte de tratament sau în cazul unor valori a creatininei plasmatică absolute mai mari de 4,0 mg/dL. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienți care prezintă simptome care pot indica nefropatie acută cu acid uric, inclusiv durere în flancuri abdominale, greață sau vărsături și trebuie măsurată prompt creatinina plasmatică. Administrarea Zurampic nu trebuie reluată fără altă explicație pentru modificarea creatininei plasmatică.

Afecțiuni cardiovasculare pre-existente

Din cauza datelor insuficiente, Zurampic nu este recomandat la pacienții cu istoric de angină instabilă, insuficiență cardiacă clasa NYHA (*New York Heart Association*) III sau IV, hipertensiune arterială necontrolată sau cu un eveniment recent de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau tromboză venoasă profundă (TVP) în ultimele 12 luni. Pentru pacienții cu afecțiuni cardiovasculare într-o stare stabilă, raportul risc/beneficiu trebuie evaluat individual pentru fiecare pacient, continuu luând în considerare beneficiile valorilor scăzute de urați versus o potențială creștere a riscului cardiac (vezi pct 4.8).

Crize gutoase acute (episoade acute de gută)

Episoadele acute de gută pot să apară după inițierea tratamentului cu Zurampic. Acestea sunt cauzate de scăderea valorilor plasmatică de acid uric, care determină mobilizarea uraților din depozitele tisulare. La inițierea tratamentului cu Zurampic, se recomandă profilaxia atacului de gută cu colchicină sau un medicament anti-inflamator nesteroidian (AINS) pe o perioadă de cel puțin 5 luni (vezi pct. 4.2).

Nu este nevoie ca administrarea Zurampic să fie oprită din cauza unui episod acut de gută. Episodul acut de gută trebuie tratat concomitent, corespunzător pentru fiecare pacient. Administrarea continuă de Zurampic reduce frecvența episoadelor acute de gută.

Efectul genotipului CYP2C9

Pacienții cunoscuți cu metabolizare enzimatică CYP2C9 redusă trebuie tratați cu prudență, având în vedere riscul potențial crescut pentru efecte adverse renale (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Interacțiuni relevante clinic cu alte medicamente

Substraturi CYP3A

Lesinurad este un inductor slab până la moderat al izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.5). Efectul inductor al lesinurad trebuie anticipat după 2 până la 3 săptămâni de administrare concomitentă continuă de Zurampic. Este recomandată monitorizarea suplimentară a lipidelor și tensiunii arteriale la pacienții

care utilizează medicamente cu substrat sensibil la izoenzima CYP3A-medicamente hipolipemiante (cum este lovastatina sau simvastatina) sau medicamente antihipertensive (cum este amlodipina, felodipina sau nisoldipina), deoarece eficacitatea lor poate fi redusă (vezi pct. 4.5).

Contraceptivele hormonale

Utilizarea contraceptivelor hormonale, inclusiv formele farmaceutice orale, injectabile, transdermice și implantabile nu se recomandă în cazul administrării concomitente de Zurampic. Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode suplimentare de contracepție și să nu se bazeze numai pe contracepția hormonală atunci când utilizează Zurampic (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Foarte vârstnici (≥75 ani)

Experiența terapeutică la pacienții cu vârsta peste 75 de ani este limitată. Trebuie acordată atenție atunci când se tratează acești pacienți cu Zurampic.

Hiperuricemie secundară

Nu au fost realizate studii la pacienți cu hiperuricemie secundară (inclusiv pacienți cu transplant de organe).

Intoleranță la lactoză

Zurampic conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiuni

Interacțiuni farmacodinamice

Salicilați

Salicilații în doze mai mari de 325 mg/zi nu trebuie administrați concomitent cu Zurampic deoarece pot să scadă activitatea lesinurad de reducere a concentrației plasmatice de acid uric. Scăderea constantă a concentrației plasmatice de acid uric a fost observată la pacienții din studiile clinice controlate placebo, cărora li se administrau acid acetilsalicilic în doză mică în combinație cu alopurinol sau febuxostat. Nu există restricții pentru dozele de salicilați de 325 mg/zi sau mai mici (de exemplu, pentru protecție cardiovasculară).

Diuretice tiazidice

Scăderea constantă a concentrației plasmatice de acid uric a fost observată la pacienții din studiile clinice controlate placebo, care utilizau tratament cu diuretice tiazidice în combinație cu alopurinol sau febuxostat.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul lesinurad asupra altor medicamente:

Substraturi ale izoenzimei CYP3A

Inducția ușoară până la moderată a izoenzimei CYP3A cu lesinurad poate reduce expunerea plasmatică la medicamentele administrate concomitent, care sunt substraturi sensibile la acțiunea izoenzimei CYP3A. În studiile de interacțiune medicamentoasă realizate la voluntari sănătoși cu Zurampic și substraturi ale izoenzimei CYP3A, lesinurad a redus concentrația plasmatică de sildenafil și amlodipină. Inhibitorii de HMG-CoA-reductază, care sunt substraturi sensibile ale izoenzimei CYP3A, pot interacționa cu lesinurad. În studiile clinice pivot, un procent mai mare de pacienți care utilizau medicamente hipolipemiante sau antihipertensive care erau substraturi ale izoenzimei CYP3A au necesitat modificarea concomitentă a medicamentului atunci când li s-a administrat tratament cu Zurampic 200 mg în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază, comparativ cu pacienții care au utilizat placebo în asocieră cu un inhibitor de xantin-oxidază (35% versus 28%). Trebuie luată în considerare posibilitatea unei eficacități reduse a medicamentelor utilizate concomitent care sunt substraturi ale izoenzimei CYP3A și trebuie monitorizată eficacitatea acestora (de exemplu, tensiunea arterială și concentrația colesterolului) (vezi pct.4.4).

Warfarina

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la voluntari sănătoși, cu doze multiple de Zurampic 400 mg și o doză unică de warfarină (25 mg), lesinurad a determinat reducerea expunerii la *R*-warfarină (enantiomerul mai puțin activ) și nu a avut niciun efect asupra expunerii la *S*-warfarină (enantiomerul mai activ). Suplimentar, lesinurad duce la o scădere de 6-8% a INR-ului (Raportul Internațional Normalizat) sau Timpului de Protrombină (TP). Trebuie monitorizat INR-ul (Raportul Internațional Normalizat) și nu sunt necesare acțiuni suplimentare.

Contraceptive hormonale

Lesinurad este un inductor slab până la moderat al izoenzimei CYP3A și de aceea poate reduce concentrațiile plasmatiche ale unor contraceptive hormonale, reducând astfel eficiența contracepției (vezi pct.4.4).

Substraturi ale izoenzimei CYP2B6

Pe baza datelor obținute *in vitro*, lesinurad poate fi un inductor slab al izoenzimei CYP2B6 dar această interacțiune nu a fost studiată clinic. Prin urmare, este recomandat ca pacienții să fie monitorizați pentru eficacitatea scăzută a substraturilor CYP2B6 (de exemplu buopropion, efavirenz) atunci când sunt administrate concomitent cu Zurampic.

Pe baza studiilor de interacțiune efectuate la voluntari sănătoși sau pacienți cu gută, Zurampic nu prezintă interacțiuni semnificative clinic cu AINS (naproxen și indometacin), colchicină, repaglinidă, tolbutamidă, febuxostat sau alopurinol. Zurampic a scăzut ușor expunerea la oxipurinol (un substrat URAT1), metabolitul major al alopurinolului; totuși, efectul combinației cu alopurinol de reducere a valorii acidului uric a fost semnificativ mai mare decât pentru fiecare substanță separat.

Efectul altor medicamente asupra lesinurad:

Inhibitori și inductori ai izoenzimei CYP2C9

Expunerea la lesinurad este crescută atunci când este administrat concomitent cu inhibitori ai CYP2C9. Fluconazol, un inhibitor moderat al CYP2C9, a determinat creșterea ASC pentru lesinurad (56%) și C_{max} (38%), precum și cantitatea de lesinurad eliminată nemodificată în urină. Se poate anticipa că și alți inhibitori moderați ai CYP2C9, cum este amiodarona, să influențeze într-un mod similar farmacocinetica lesinurad. Astfel, se recomandă ca Zurampic să fie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează tratament cu inhibitori moderați ai CYP2C9. Se anticipează ca expunerea la lesinurad să scadă atunci când este administrat concomitent cu inductori ai CYP2C9 (de exemplu carbamazepină, un inductor moderat al CYP2C9). Se va monitoriza scăderea eficacității atunci când Zurampic este administrat concomitent cu un inductor CYP2C9.

Rifampicina

Rifampicina, un inhibitor de OATP și un inductor al CYP2C9, a scăzut expunerea la lesinurad și a redus ușor cantitatea de lesinurad eliminată nemodificată în urină, fără niciun efect clinic relevant. Lipsa unor interacțiuni vizibile se poate datora combinației inducției de CYP2C9 și inhibării OATP1B1 și 1B3.

Inhibitori de epoxid-hidrolază

Inhibitorii de epoxid-hidrolază microzomală (mEH) (de exemplu, acid valproic, valpromidă) ar putea să interfereze cu metabolismul lesinurad. Zurampic nu trebuie administrat cu inhibitori de mEH.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea lesinurad în timpul sarcinii.

Studiile efectuate la animale nu indică prezența unor efecte directe sau indirecte de toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Zurampic în timpul sarcinii. Femeile trebuie să utilizeze metode suplimentare de contracepție și să nu se bazeze doar pe contracepția hormonală atunci când utilizează tratament cu Zurampic (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Alăptarea

Datele disponibile farmacodinamice/toxicologice la șobolani au indicat excreția lesinurad în lapte. Riscul la nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Zurampic nu trebuie utilizat pe perioada alăptării la sân.

Fertilitatea

Efectul lesinurad asupra fertilității la om nu a fost studiat. La șobolani, nu a existat niciun efect asupra împerecherii sau fertilității al lesinurad (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lesinurad nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță:

Siguranța Zurampic 200 mg a fost evaluată în studiile clinice de fază III cu tratament combinat (inclusiv studiile de extensie). Cel mai frecvent raportate reacții adverse identificate în timpul tratamentului cu Zurampic 200 mg sunt gripă, boală de reflux gastro-esofagian, cefalee și creșterea creatininei sangvine. Reacții adverse grave, insuficiență renală, afectare renală și nefrolitiază au apărut mai puțin frecvent (mai puțin de un caz per 100 pacienți) (vezi Tabelul 1). În studiile clinice, cele mai multe reacții adverse au avut intensitate ușoară sau moderată și s-au remis odată cu continuarea tratamentului cu Zurampic. Cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu Zurampic a fost creșterea creatininei sangvine (0,8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1 sumarizează lista reacțiilor adverse identificate în studiile clinice la pacienți în tratament cu Zurampic 200 mg o dată pe zi în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază, alopurinol sau febuxostat.

Tabelul 1 Reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<i>Infecții și infestări</i>	Gripă		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate*
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Deshidratate	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee		
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Boală de reflux gastro-esofagian		
<i>Tulburări renale și ale căilor renale</i>		Insuficiență Renală** Afectare renală Nefrolitiază	
<i>Investigații diagnostice</i>	Creatinină sangvină crescută		

* Fotodermatoză, reacție de fotosensibilitate, dermatită alergică, pruruit și urticarie.

** Include termeni preferați: insuficiență renală, insuficiență renală cronică și insuficiență renală acută

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții adverse renale

Zurampic determină creșterea eliminării renale a acidului uric, astfel poate conduce la creșteri tranzitorii ale creatininei plasmatică, reacții adverse renale și apariția litiazei renale. Deși au fost studiate și alte doze, doza recomandată de Zurampic este 200 mg o dată pe zi în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază.

În trei studii clinice controlate placebo cu durata de 12 luni, cu Zurampic în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază versus un inhibitor de xantin-oxidază în monoterapie (cu placebo), creșteri ale concentrației plasmatică de creatinină cuprinse între 1,5 ori și 2 ori peste valoarea inițială au fost observate la 3,9% dintre pacienții care au utilizat Zurampic 200 mg, 10,0% dintre pacienții care au utilizat Zurampic 400 mg și 2,3% cu placebo; a fost observată creșterea concentrației plasmatică de creatinină de cel puțin 2 ori față de valoarea inițială la 1,8% dintre pacienții tratați cu Zurampic 200 mg, 6,4% dintre pacienții tratați cu Zurampic 400 mg și 0% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste creșteri ale concentrației plasmatică de creatinină s-au remis în general fără întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse renale au fost raportate la pacienții care au utilizat Zurampic 200 mg (5,7%) și Zurampic 400 mg (11,8%) comparativ cu placebo (4,5%), fiind urmate de întreruperea tratamentului în 1,2%, 3,3% și, respectiv, 1% din cazuri (vezi pct. 4.4). Cea mai frecventă reacție adversă renală a fost creșterea creatininei plasmatică (4,3% la pacienții care au utilizat Zurampic 200 mg și 7,8% la pacienții care au utilizat Zurampic 400 mg față de 2,3% la pacienții care au utilizat placebo). La pacienții cu insuficiență renală moderată, incidența reacțiilor adverse renale a fost similară în toate grupurile de tratament: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) și placebo (13,3%). Reacțiile adverse renale grave, de exemplu, insuficiență renală acută și afectare renală, au fost raportate la pacienții care au utilizat lesinurad 400 mg (1%) și placebo (0,4%), dar nu și la pacienții care au utilizat lesinurad 200 mg. Luând în considerare și datele din studiile clinice de extensie pe termen lung cu tratament combinat, incidența reacțiilor adverse renale grave (inclusiv insuficiență renală acută) pentru o expunere de 100 de pacienți-ani a fost 0,4 și 1,4 pentru Zurampic 200 mg și,

respectiv, Zurampic 400 mg în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază (vezi pct. 4.2 și 4.4). Datele din studiile de extensie pe termen lung până la 24 de luni, au arătat că profilul de siguranță renală este similar cu cel observat în studiile clinice controlate placebo.

Într-un studiu clinic dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 6 luni, cu Zurampic în monoterapie, reacțiile adverse renale și reacțiile adverse renale grave (inclusiv insuficiența renală acută) au fost raportate de 17,8% și, respectiv, 4,7% dintre pacienții care au utilizat Zurampic 400 mg în monoterapie și de niciun pacient care a utilizat placebo (vezi pct. 4.2 și 4.4). Dintre reacțiile adverse renale grave: insuficiența renală, insuficiența renală acută și afectarea renală au fost raportate de 1,9%, 1,9% și, respectiv, 0,9% dintre pacienții care au utilizat lesinurad 400 mg în monoterapie și de niciun pacient care a primit placebo. Deoarece incidența reacțiilor adverse renale grave a fost crescută în monoterapie comparativ cu tratamentul combinat cu un inhibitor de xantin-oxidază, Zurampic nu trebuie administrat ca monoterapie (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienților cu istoric de litiază renală li s-a permis participarea în studiile cu durată de 12 luni cu Zurampic în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază. În aceste studii, reacțiile adverse de tip litiază renală (nefrolitiază fiind cea mai frecventă) au fost raportate la pacienții tratați cu Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) și placebo (1,7%).

Siguranța cardiovasculară

În studiile clinice, randomizate, dublu orb, controlate placebo cu tratament combinat, incidența pacienților cu Evenimente Cardiovasculare Adverse Majore (CV, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal) per 100 pacienți-ani de expunere au fost: 0,71 (95% ÎI 0,23, 2,21) pentru placebo, 0,96 (95% ÎI 0,36, 2,57) pentru Zurampic 200 mg și 1,94 (95% ÎI 0,97, 3,87) pentru Zurampic 400 mg atunci când este utilizat în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază. Nu a fost stabilită o relație cauzală cu Zurampic. Toți pacienții cu Evenimente Adverse Cardiovasculare Majore care au fost tratați cu Zurampic 200 mg au avut un istoric de insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și infarct miocardic. Analiza post-hoc în un subgrup de pacienți cu risc crescut de accident vascular cerebral față de valoarea inițială (asa cum este definit de accident ischemic tranzitoriu, angină pectorală, infarct miocardic, boală vasculară periferică și/sau accident vascular cerebral) au evidențiat că incidența Evenimentelor Adverse Cardiovasculare Majore a fost 1/52 pentru placebo și 4/53 pentru Zurampic 200 mg, atunci când este utilizat în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază.

Hipersensibilitate

Cazuri rare de hipersensibilitate, fotodermatoză, reacție de fotosensibilitate, dermatită alergică, prurit și urticarie) au fost raportate cu lesinurad în timpul programului clinic. Niciuna dintre acestea nu au fost serioase sau au necesitat spitalizare.

Alte populații speciale

Pacienții cu insuficiență renală

În general nu au fost evidențiate diferențe majore în ceea ce privește siguranța Zurampic la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (eCLCr de 30-89ml/min) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există niciun tratament specific în caz de supradozaj, iar simptomele de supradozaj nu sunt stabilite. În caz de supradozaj, pacienților trebuie să li se administreze tratament simptomatic și suportiv, inclusiv hidratare adecvată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antigutoase, medicamente care cresc excreția acidului uric
codul ATC: M04AB05

Mecanism de acțiune

Lesinurad este un inhibitor selectiv al reabsorbției de acid uric, care inhibă transportorul URAT1 al acidului uric. URAT1 este responsabil pentru reabsorbția în cea mai mare parte a acidului uric filtrat la nivelul lumenului tubular renal. Prin inhibarea URAT1, lesinurad crește eliminarea acidului uric și astfel reduce concentrația plasmatică de acid uric. De asemenea, lesinurad inhibă OAT4, un transportor al acidului uric implicat în hiperuricemia indusă de diuretice.

În asociere cu un inhibitor de xantin-oxidază, lesinurad crește eliminarea acidului uric și scade producția de acid uric, ceea ce determină o reducere mai mare a concentrației plasmatice de acid uric. Lesinurad trebuie utilizat numai în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază, deoarece utilizarea în combinație reduce cantitatea de acid uric care poate fi eliminată și scade riscul de apariție a unor reacții adverse renale.

Efecte farmacodinamice

La subiecții sănătoși, lesinurad 200 mg reduce concentrația plasmatică a acidului uric și crește clearance-ul renal și eliminarea fracționată a acidului uric. Reducerea medie a concentrației plasmatice de acid uric după administrarea Zurampic 200 mg singur a fost de aproximativ 46% și 26% la 6 ore și, respectiv, 24 de ore post-doză. Atunci când Zurampic 200 mg a fost administrat la un inhibitor de xantin-oxidază (de exemplu febuxostat), suplimentar 25% și 19% din reducerea concentrației plasmatice de acid uric a fost observată la 6 ore și, respectiv, 24 de ore post-doză.

Efectul asupra repolarizării cardiace

Lesinurad la doze până la 1600 mg nu a demonstrat vreun efect asupra parametrilor ECG (incluzând intervalul QTc) la subiecții sănătoși.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Zurampic 200 mg și 400 mg o dată pe zi a fost studiată în 3 studii clinice randomizate, cu design dublu-orb, controlat placebo, multicentrice, la 1.537 de pacienți adulți (13% dintre aceștia erau pacienți vârstnici, ≥ 65 de ani) cu hiperuricemie și gută, în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază, alopurinol (CLEAR 1 și CLEAR 2) sau febuxostat (CRYSTAL). Toate studiile au avut durată de 12 luni și pacienții și s-a administrat tratament profilactic pentru episoade acute de gută cu clochicină sau AN-696 în primele 5 luni de tratament cu lesinurad.

Pe baza acestor studii, Zurampic este recomandat numai în doză de 200 mg o dată pe zi în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Zurampic ca tratament de asociere la alopurinol la pacienți cu răspuns inadecvat

Studiile CLEAR1 și CLEAR2 au înrolat pacienți cu gută care utilizau alopurinol în doză stabilă de cel puțin 300 mg (sau 200 mg în caz de insuficiență renală moderată), aveau concentrația plasmatică a acidului uric mai mare de 6,5 mg/dl și prezentau cel puțin 2 episoade acute de gută în ultimele 12 luni. În ambele studii, 61% dintre pacienți aveau insuficiență renală ușoară sau moderată și 19% prezentau tofi gutoși la valoarea inițială. Pacienții au continuat tratamentul cu alopurinol și au fost randomizați în raport 1:1:1 să utilizeze Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg sau placebo o dată pe zi.

Obiectivul primar de eficacitate atât în CLEAR 1, cât și în CLEAR2 a fost evaluarea procentului pacienților care au obținut în Luna 6 valoarea țintă plasmatică a acidului uric mai mică de 6 mg/dl. În ambele studii, semnificativ mai mulți pacienți cu Zurampic 200 mg în combinație cu alopurinol au

obținut în Luna 6 și în Luna 12 valoarea țintă plasmatică a acidului uric mai mică de 6 mg/dl, comparativ cu pacienții care au utilizat placebo în combinație cu alopurinol (vezi Tabelul 2).

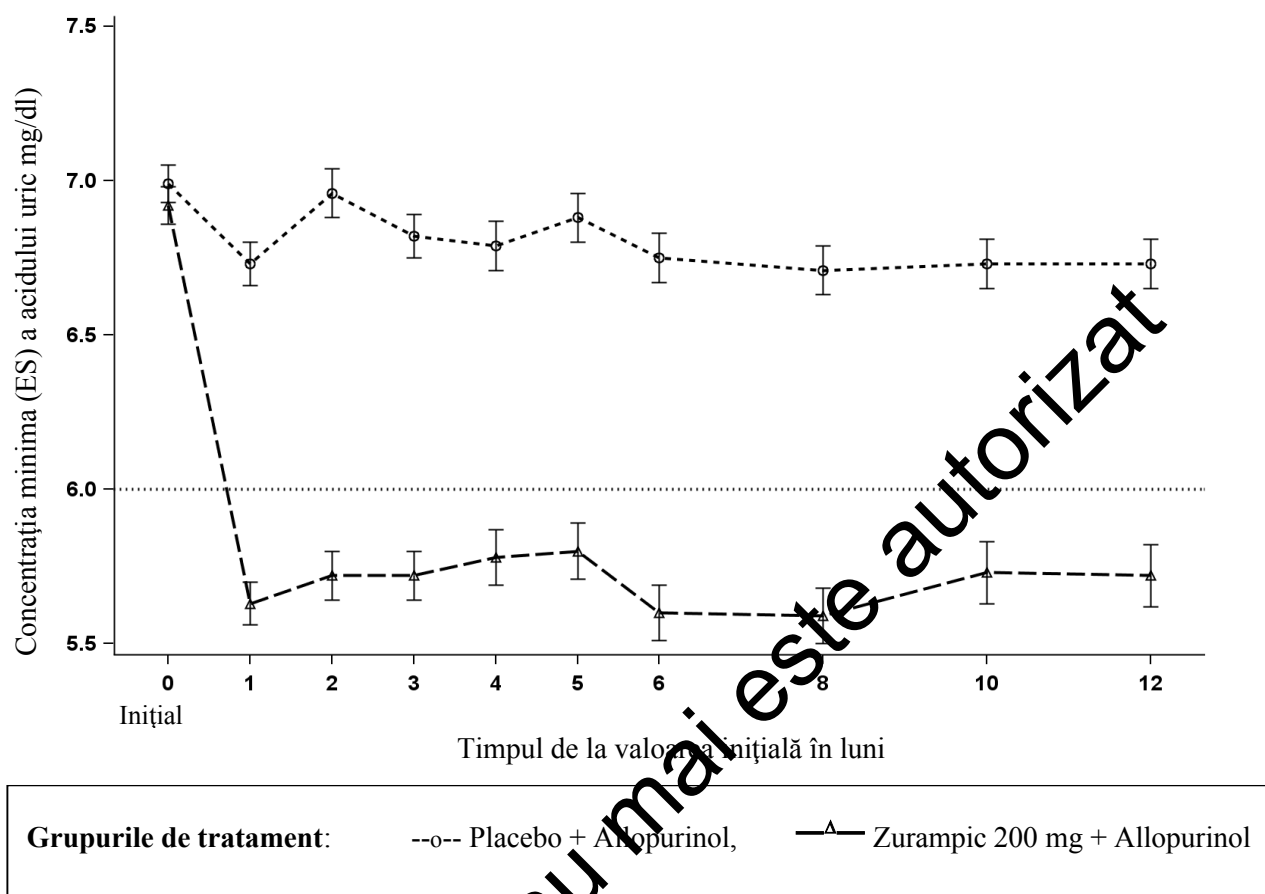
Stabilitatea răspunsului susținut a fost demonstrată prin procentul mai mare al pacienților tratați cu Zurampic 200 mg în combinație cu alopurinol care au atins valoarea țintă plasmatică a acidului uric la fiecare vizită în 3 luni consecutive (Lunile 4, 5 și 6) comparativ cu pacienții care au utilizat placebo în combinație cu alopurinol (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Procentul pacienților care au obținut valorile țintă plasmatice ale acidului uric (<6 mg/dl) cu Zurampic în combinație cu alopurinol - Date cumulate din studiile CLEAR1 și CLEAR2

Moment	Procentul pacienților care au atins ținta acidului uric plasmatic (<6,0 mg/dl) N (%)		Diferența dintre procente (95% CI)
	Placebo + alopurinol N=407	Zurampic 200 mg + alopurinol N=405	Zurampic 200 mg vs placebo
Lunile 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Luna 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Luna 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Atunci când este adăugat la alopurinol Zurampic cauzează o reducere imediată a concentrațiilor plasmatice de acid uric, comparativ cu placebo, care a fost susținută pe termen lung la pacienții care au continuat tratamentul (vezi Figura 1).

Figura 1 Concentrația plasmatică medie de acid uric în studiile clinice cumulate cu Zurampic în combinație cu alopurinol la pacienți cu răspuns inadecvat (valoarea plasmatică a acidului uric ≥ 6 mg/dl) la alopurinol singur



În fiecare studiu, un procent mai mare de pacienți tratați cu Zurampic 200 mg în combinație cu alopurinol comparativ cu placebo în combinație cu alopurinol au obținut o valoare plasmatică a acidului uric mai mică de 5 mg/dl în Luna 6 (CLEAR1: 29% versus 10%; CLEAR2: 35% versus 5%).

Zurampic în combinație cu febuxostat la pacienții cu tofi gutoși

CRYSTAL a înrolat pacienți cu gută și tofi gutoși evaluabili. Pacienții au utilizat febuxostat 80 mg o dată pe zi timp de 3 săptămâni, apoi au fost randomizați în raport 1:1:1 la Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg sau placebo o dată pe zi, în combinație cu febuxostat. 66% dintre pacienți aveau insuficiență renală ușoară sau moderată. 50% dintre pacienți au avut valoarea inițială a acidului uric $\geq 5,0$ mg/dl, valoare măsurată după 3 săptămâni de tratament cu febuxostat în monoterapie.

Atunci când Zurampic este adăugat la febuxostat determină o reducere imediată a concentrațiilor plasmatiche de acid uric, comparativ cu placebo, care a fost susținută pe termen lung la pacienții care au continuat tratamentul.

În subgrupul de pacienți cu valoarea inițială a acidului uric $\geq 5,0$ mg/dl, după 3 săptămâni de tratament cu febuxostat, la toate vizitele de studiu a fost observată o diferență semnificativă statistic pentru Zurampic 200 mg în combinație cu febuxostat comparativ cu placebo în combinație cu febuxostat (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3 Procentul pacienților cu valoare inițială a acidului uric $\geq 5,0$ mg/dl care au obținut valorile țintă plasmatică de acid uric ($< 5,0$ mg/dl) cu Zurampic în combinație cu febuxostat

	Procentul pacienților care au atins ținta acidului uric plasmatic ($< 5,0$ mg/dl) N (%)		Diferența dintre procente (95% Î)
Moment	Placebo + febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg vs placebo
Lunile 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12; 0,42)
Luna 6	12 (24%)	26 (44%)	0,20 (0,05; 0,38)
Luna 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05; 0,39)

Obiectivul primar la pacienți cu insuficiență renală

În concordanță cu populația globală, proporția de pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance estimat al creatininei 30-89 mL/min) care a obținut valori plasmatică țintă de acid uric la Luna 6 a fost 56% pentru Zurampic 200 mg versus 29% pentru placebo atunci când este adăugat la alopurinol, și 40% pentru Zurampic 200 mg versus 26% pentru placebo atunci când este adăugat la febuxostat la pacienții cu valoarea inițială a acidului uric $\geq 5,0$ mg/dl.

Rezultate clinice – episoadele acute de gută care au necesitat tratament

Rata episoadelor acute de gută care au necesitat tratament a fost mică și comparabilă cu placebo în ultimele 6 luni ale studiilor clinice randomizate (după întreruperea profilaxiei pentru episodul acut de gută) cu scoruri mediane egale cu zero. În studiile de extensie pe termen lung, necontrolate, rata atacurilor de gută care au necesitat tratament suplimentar a scăzut la 60% din subiecții care au intrat în studii de extensie și tratament continuu cu Zurampic 200 mg în combinație cu alopurinol sau febuxostat până la un an suplimentar de tratament.

Rezultate clinice – remisia și reducerea tofilor gutosți

În studiul CRYSTAL, procentul pacienților la care s-a observat remisie completă (definită prin 100% remisie a cel puțin unui tof gutos țintă, fără semne de progresie a altui tof gutos) a ≥ 1 tof gutos țintă a fost mai mare în grupul tratat cu Zurampic 200 mg în combinație cu febuxostat comparativ cu placebo în combinație cu febuxostat, deși diferența nu a fost semnificativă statistic (26% comparativ cu 21%). După tratamentul continuu de până la 24 de luni cu Zurampic 200 mg în combinație cu febuxostat, proporția de subiecți care au prezentat remisie completă a cel puțin unui tof gutos țintă a crescut la 53% din subiecți.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zurampic la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul și prevenția hiperuricemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a lesinurad este de aproximativ 100%. Lesinurad este absorbit rapid după administrare orală. După administrarea orală a unei doze unice de lesinurad, cu sau fără alimente, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost atinsă în 1 până la 4 ore. C_{max} și ASC expunerii la lesinurad au crescut direct proporțional cu creșterea dozelor unice de lesinurad, de la 5 la 1200 mg. La administrarea cu alimente, după o doză unică de lesinurad 200 mg, media geometrică a C_{max} și ASC

pentru lesinurad au fost 6 µg/ml și, respectiv, 29 µg/h/ml. Nu a existat o influență aparentă a meselor cu conținut în grăsimi asupra farmacocineticii lesinurad. În studiile clinice, Zurampic a fost administrat cu alimente, deoarece reducerea acidului uric plasmatic a fost mai mare la administrarea cu alimente.

Zurampic este administrat ca un amestec 50:50 de atropizomeri lesinurad. La ASC (0-24) raportul dintre atropizomer 1 și atropizomer 2 a fost 44:56 deoarece atropizomer 1 suferă o metabolizare mai extinsă decât atropizomerul 2, ceea ce face ca atropizomerul 1 să aibă expunerea plasmatică mai redusă decât atropizomerul 2.

Distribuție

Lesinurad se leagă extensiv de proteinele plasmatică (mai mult de 98%), în principal de albumină. Legarea de proteinele plasmatică nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Volumul mediu de distribuție a lesinurad în faza de platou a fost de aproximativ 20 litri, după administrare intravenoasă. Raportul mediu plasmă:eritrocite al valorilor ASC și C_{max} eritrocitelor lesinurad a fost de aproximativ 1,8, indicând faptul că radioactivitatea a fost prezentă într-o mare măsură în spațiul plasmatic și nu a pătruns sau nu s-a răspândit extensiv la nivel eritrocitar.

Metabolizare

Lesinurad prezintă metabolizare oxidativă, mai ales prin intermediul citocromului P450 (CYP) 2C9 la metabolitul intermediar M3c (nedetectat *in vivo*), și este metabolizat ulterior de mEH la metabolitul M4; există contribuție minimă de la izoenzimele CYP1A1, CYP2C19 și CYP3A la metabolismul lesinurad. Atropizomerul 1 este extensiv metabolizat de CYP2C9 în timp ce atropizomerul 2 este minim metabolizat atât de CYP2C9 cât și de CYP3A4. Este neclar dacă expunerea plasmatică la metaboliti este minimă. Metaboliti nu sunt cunoscuți ca având o contribuție la efectul lesinurad de reducere a acidului uric.

Eliminare

Clearance-ul renal este 25,6 ml/min (CV=56%). Lesinurad este legat într-o mare măsură de proteine și clearance-ul renal este crescut (comparativ cu rata filtrării glomerulare obișnuite la om), indicând faptul că secreția activă are un rol important în eliminarea renală a lesinurad. Într-un interval de 7 zile după administrarea unei doze unice de lesinurad marcat radioactiv, 63% din doza administrată marcată radioactiv a fost recuperată în urină și 32% din doza administrată, marcată radioactiv, a fost recuperată în materiile fecale. Cea mai mare parte a radioactivității urinare (>60% din doză) a fost recuperată în primele 24 de ore. Lesinurad în forma nemodificată la nivel urinar a reprezentat aproximativ 30% din doză. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) pentru lesinurad a fost de aproximativ 5 ore după o doză unică. Lesinurad nu se acumulează după administrarea unor doze multiple.

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea multor doze zilnice de Zurampic, nu au existat dovezi ale apariției unor modificări în funcțiile de timp ale proprietăților farmacocinetice, iar proporționalitatea dozei a fost menținută.

Evaluarea interacțiunilor *in vitro*

Lesinurad este în principal metabolizat de CYP2C9 și mEH, și într-o măsură mai mică de izoenzimele CYP1A1, CYP2C19 și CYP3A. *In vitro*, lesinurad este un inhibitor al izoenzimei CYP2C8, dar nu al izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 și mEH. In puls, lesinurad este un inductor *in vitro* al CYP2B6 și CYP3A prin CAR/PXR. *In vivo*, lesinurad nu este nici un inhibitor nici un inductor al CYP2C9 și 2C8, iar un inductor slab până la moderat al CYP3A. CYP2B6 nu a fost studiat *in vivo*.

Lesinurad este substrat pentru OATP1B1, OAT1, OAT3 și OCT1. *In vitro* lesinurad este un inhibitor al OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 și OCT1 la concentrații plasmatică relevante clinic. Cu toate acestea, activitatea *in vitro* a OATP1B1, OAT1, OAT3 și OCT1 nu a fost afectată de lesinurad. Lesinurad nu este un inhibitor *in vitro* al P-glicoproteinei, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 și MATE2-K.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Analiza datelor de farmacocinetică din studiile clinice la pacienți cu gută tratați pe o perioadă de până la 12 luni, a estimat creșterea expunerii la lesinurad de aproximativ 12%, 31% și 65% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

După administrarea unei doze unice de lesinurad unor persoane cu insuficiență renală, comparativ cu persoanele cu funcție renală normală, C_{max} și ASC pentru lesinurad au fost cu 36% și, respectiv, cu 30% mai mari (200 mg) la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance estimat al creatininei 60-89 ml/min), cu 20% și 73% mai mari (200 mg) și cu 3% și 50% mai mari (400 mg) la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance estimat al creatininei 30-59 ml/min) și cu 13% mai mare și 113% mai mare (400 mg) la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance estimat al creatininei <30 ml/min).

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de lesinurad 400 mg la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B), C_{max} pentru lesinurad a fost comparabilă, iar ASC a fost cu 7% și, respectiv 33% mai mare, comparativ cu persoane cu funcție hepatică normală. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Metabolizare redusă prin izoenzima CYP2C9

Aproximativ jumătate din doza orală de lesinurad este eliminată prin metabolizare CYP2C9. Efectul genotipului CYP2C9 asupra farmacocineticii lesinurad a fost studiat la 8 voluntari sănătoși și 59 de pacienți cu gută, după administrarea zilnică a lesinurad în doze de la 200 mg la 600 mg, în absența sau prezența unui inhibitor de xantin-oxidază. La doza de 400 mg, atunci când a fost comparată cu metabolizarea extensivă a izoenzimei CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), creșterea expunerii la lesinurad a fost observată în cazul persoanelor cu metabolizare CYP2C9 intermediară (CYP2C9 *1/*3 [N=4], creștere de aproximativ 22% a ASC) și în cazul celor cu metabolizare CYP2C9 redusă (CYP2C9 *3/*3 [N=1], creștere de aproximativ 11% a ASC) asociată cu creșterea eliminării renale a lesinurad. Totuși, valorile individuale s-au menținut în intervalul observat la persoanele cu metabolizare extensivă.

Pacienții cunoscuți sau la care se suspectează o rată redusă de metabolizare CYP2C9 pe baza istoricului sau experiențelor anterioare cu alte substraturi CYP2C9, trebuie să utilizeze cu precauție Zurampic (vezi pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei datelor de farmacocinetică, vârsta, sexul, rasa și etnia nu au un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii lesinurad. Pe baza simulărilor de modelare farmacocinetică, pacienții cu insuficiență renală moderată și activitate CYP2C9 redusă (administrare concomitentă a unui inhibitor CYP2C9 sau a unui metabolizator slab CYP2C9) se preconizează să aibă o creștere a ASC de aproximativ 200% în comparație cu funcția renală normală și activitatea CYP2C9 intactă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

hipromeloză
celuloză microcristalină
lactoză monohidrat
crospovidonă tip A
stearat de magneziu

Filmul comprimatului

hipromeloză
dioxid de titan
triacetină
Indigo Carmin
Albastru Brilliant FCF

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Blister transparent (PVC/PVDC/Aluminiu) cu 10 sau 14 comprimate (blister tip calendar).
Cutie cu 10, 28, 30, 98 blistere neperforate.
Cutie cu 100 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1080/001 10 comprimate filmate
EU/1/15/1080/002 28 comprimate filmate
EU/1/15/1080/003 30 comprimate filmate
EU/1/15/1080/004 98 comprimate filmate
EU/1/15/1080/005 100x1 comprimate filmate (unitate dozată)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ZZ/LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

Medicamentul nu mai este autorizat

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Planificarea pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a investiga riscul cardiovascular în asociere cu expunerea la lesinurad, în principal la pacienții cu antecedente de tulburări cardiovasculare, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu prospectiv observațional în conformitate cu un protocol agreed.	Q2 2019

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zurampic 200 mg comprimate filmate
lesinurad

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lesinurad 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1080/001 10 comprimate filmate
EU/1/15/1080/002 28 comprimate filmate
EU/1/15/1080/003 30 comprimate filmate
EU/1/15/1080/004 98 comprimate filmate
EU/1/15/1080/005 100x1 comprimate filmate (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

zurampic 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER NEPERFORAT (10 COMPRIMATE)

BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE

BLISTER TIP CALENDAR (14 COMPRIMATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zurampic 200 mg comprimate
lesinurad

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu. Ma. Mi. Jo. Vi. Sb. Du.

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Zurampic 200 mg comprimate filmate lesinurad

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zurampic și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zurampic
3. Cum să luați Zurampic
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zurampic
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zurampic și pentru ce se utilizează

Zurampic conține substanța activă lesinurad și este utilizat în tratamentul pacienților adulți cu gută, prin reducerea cantității de acid uric din sânge. Zurampic trebuie luat împreună cu alopurinol sau febuxostat, care sunt medicamente denumite „inhibitori de xantin-oxidază” și sunt utilizate, de asemenea, în tratamentul pacienților cu gută pentru reducerea cantității de acid uric din sânge.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie Zurampic dacă tratamentul dumneavoastră actual nu controlează guta. Trebuie să luați Zurampic împreună cu alopurinol sau cu febuxostat.

Cum acționează Zurampic:

Guta este un tip de artroză cauzată de acumularea de cristale de în jurul articulațiilor. Prin reducerea cantității de acid uric din sânge, Zurampic oprește acumularea și poate preveni afectarea viitoare a articulației.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zurampic

Nu luați Zurampic:

- dacă sunteți alergic la lesinurad sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți „sindrom de liză tumorală” – distrugerea rapidă a celulelor canceroase, care determină creșterea cantității de acid uric.
- dacă aveți „sindrom Lesch-Nyhan” – o boală genetică rară, care se manifestă din copilărie și în care dacă există o cantitate prea mare de acid uric în sânge.
- dacă funcția rinichilor dumneavoastră este foarte precară sau dacă aveți „boală renală în stadiu terminal”.
- dacă ați făcut un transplant de rinichi
- dacă vi se efectuează dializă renală.

Nu luați Zurampic dacă oricare dintre cele menționate mai sus este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați Zurampic.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zurampic, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Fiți atent la reacțiile adverse

Zurampic poate cauza probleme grave la nivelul rinichilor (vezi pct. 4), care apar mai frecvent dacă Zurampic este utilizat în monoterapie (vezi pct. 3). Medicul dumneavoastră vă poate solicita să faceți analize prin care să verifice cum funcționează rinichii dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați Zurampic dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau alte probleme la nivelul inimii.

Dacă guta se agravează

Unele persoane pot avea mai multe atacuri de gută (crize de gută) atunci când încep să ia Zurampic și în primele săptămâni sau luni de tratament. Dacă aceasta se întâmplă, continuați să luați Zurampic și discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicamentul acționează în continuare pentru reducerea acidului uric. În timp, atacurile de gută vor fi mai puțin frecvente dacă continuați să luați Zurampic așa cum ați fost sfătuit de medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente, cum sunt „colchicina” sau „anti-inflamatoarele nesteroidiene (AINS)”. Acestea sunt de ajutor pentru revenirea sau tratarea simptomelor atacului de gută (durere brusc apărută sau severă și umflarea articulației). Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp să luați aceste medicamente.

Teste și analize

Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Zurampic. Medicul dumneavoastră poate să considere oprirea tratamentului cu Zurampic dacă analizele dumneavoastră de sânge arată modificarea modului în care funcționează rinichii dumneavoastră (creșterea valorilor creatininei în sânge) sau dacă prezentați simptome ale unor probleme ale rinichilor. Medicul dumneavoastră vă poate spune să reluați tratamentul cu Zurampic atunci când funcția rinichilor se îmbunătățește.

Copii și adolescenți

Zurampic nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Zurampic împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Zurampic poate afecta modul în care acționează unele dintre celelalte medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează Zurampic.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, pentru că pot interacționa cu Zurampic și va fi necesar ca medicul dumneavoastră să știe:

- acid acetilsalicilic - pentru a calma febra și durerea - în doze mai mari de 325 mg pe zi
- medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute, de exemplu, amlodipină
- medicamente pentru tratamentul colesterolului crescut, de exemplu, simvastină
- fluconazol – pentru tratamentul infecțiilor fungice
- amiodaronă – pentru tratamentul problemelor de ritm cardiac
- acid valproic, valpromidă sau carbamazepină – pentru tratamentul convulsiilor, tulburărilor de dispoziție și prevenirea migrenelor
- sildenafilul – pentru tratamentul disfuncției erectile

- contraceptive – utilizate pentru prevenirea unei sarcini, inclusiv contraceptive orale (cum este „pilula”), injectabile, sub formă de plasturi sau implanturi
- rifampicină – pentru tratamentul tuberculozei
- warfarină – pentru a preveni și trata formarea cheagurilor de sânge în picioare, plămâni, creier și inimă.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului sau farmacistului înainte să luați Zurampic.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să evitați să luați Zurampic în timpul sarcinii și alăptării.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca Zurampic să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Zurampic conține lactoză

Comprimatele de Zurampic conțin lactoză (un tip de zahăr). Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să luați Zurampic

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Zurampic trebuie luat întotdeauna împreună cu doza de dimineață de alopurinol sau febuxostat. Dacă nu respectați aceste recomandări, poate să crească riscul de apariție a reacțiilor adverse la nivelul rinichilor (vezi pct. 4).

Cât trebuie să luați

Doza recomandată este 1 comprimat de 200 mg o dată pe zi dimineața. Nu luați mai mult de un (1) comprimat de Zurampic pe zi.

Administrarea acestui medicament

- luați medicamentul dimineața cu alimente și apă
- luați Zurampic în același timp cu doza de dimineață din tratamentul dumneavoastră cu „un inhibitor de xantin-oxidază” – alopurinol sau febuxostat. Dacă luați numai Zurampic este mai probabil să apară problemele la nivelul rinichilor.
- beți multă apă în timpul zilei. Doi litri este o cantitate corespunzătoare de lichide.

Dacă luați să luați tratamentul dumneavoastră cu un inhibitor de xantin-oxidază, trebuie să opriți și administrarea Zurampic. Zurampic nu trebuie utilizat niciodată fără un „inhibitor de xantin-oxidază”. Dacă nu respectați aceste recomandări, poate să crească riscul de apariție a reacțiilor adverse la nivelul rinichilor.

Dacă luați mai mult Zurampic decât trebuie

Dacă luați mai mult medicament decât trebuie, discutați cu medicul sau mergeți la cel mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Zurampic

Dacă uitați să luați o doză de Zurampic, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Așteptați și luați următoarea doză de Zurampic cu doza din dimineața următoare de alopurinol sau febuxostat. Întrebați medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur despre cum să luați următoarea doză.

Dacă încetați să luați Zurampic

Nu încetați să luați Zurampic fără recomandarea medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave – Mai puțin frecvente – pot afecta până la 1 persoană din 100
Oprăți administrarea Zurampic și mergeți imediat la doctor dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, deoarece pot fi semne ale unei probleme la nivelul rinichilor – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:

- durere într-o parte (sub coaste și deasupra osului șoldului),
- senzație de greață sau vărsături,
- modificări ale urinării sau dificultăți la urinare,
- senzație de oboseală sau stare de rău sau pierderea poftei de mâncare.

Alte reacții adverse includ:

Frecvente – pot afecta până la 1 persoană din 10

- gripă,
- durere de cap,
- creșterea cantității de creatinină din sânge – la analizele de laborator,
- pirozis (reflux de acid din stomac).

Mai puțin frecvente – pot afecta până la 1 persoană din 100

- pietre la rinichi.
- deshidratare (pierdere de prea multe lichide din corp)

Rare – pot afecta până la 1 persoană din 1000 –

- reacții la nivelul pielii inclusiv roșeață, mâncărimi ale pielii, erupție trecătoare pe piele (urticarie) și erupții pe piele la expunerea la soare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zurampic

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zurampic

- substanța activă este lesinurad.
- fiecare comprimat filmat de Zurampic 200 mg (comprimat) conține lesinurad 200 mg.
- celelalte componente sunt:
 - nucleul comprimatului: hipromeloză, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (vezi pct. 2), crosповidonă, stearat de magneziu
 - filmul comprimatului: hipromeloză , dioxid de titan , triacetină , indigo carmin , albastru brilliant FCF

Cum arată Zurampic și conținutul ambalajului

Zurampic 200 mg: comprimat filmat oval, albastru, cu dimensiuni 5,7 x 12,9 mm, marcat cu „LES200” pe o față.

Comprimatele de Zurampic 200 mg sunt disponibile în blistere transparente în ambalaje de 10, 28, 30 sau 98 în blistere neperforate sau 100 x1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul legal al Deținătorului autorizației de punere pe piață:

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
Tel.: + 49 241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

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

Deutschland

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Nederland

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K

Medicamentul nu mai este autorizat

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ : + 49 241 569-0

España

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

France

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

Grünenthal Italia S.r.l.
Tel: +39 02 430571

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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 Algaveira
Tel: +351 / 214 72 65 00

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe websiteul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat