

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zurampic 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lesinurad.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 52,92 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ovala, blåa tabletter, 5,7 x 12,9 mm.

Tabletterna är präglade med "LES200" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zurampic, i kombination med en xantinoxidashämmare, är avsett för vuxna för adjuvant behandling av hyperurikemi hos patienter med gikt (med eller utan tofi) som inte har uppnått målnivån för serumurat med en adekvat dos av enbart en xantinoxidashämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Zurampic är 200 mg en gång dagligen på morgonen. Detta är även den maximala dosen (se avsnitt 4.4).

Zurampic-tabletter måste administreras samtidigt som morgondosen av en xantinoxidashämmare, d.v.s. allopurinol eller febuxostat. Rekommenderad minimidos av allopurinol är 300 mg, eller 200 mg till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCLCrCL] på 30-59 ml/min). Om behandlingen med xantinoxidashämmare avbryts, måste administreringen av Zurampic också avbrytas.

Patienterna måste informeras om att risken för njurhändelser kan öka om de inte följer dessa instruktioner (se avsnitt 4.4).

Patienterna måste instrueras att hålla sig väl hydrerade (t.ex. 2 liter vätska per dag).

Målnivån för serumurat är under 6 mg/dl (360 µmol/l). För patienter med tofi eller ihållande symtom är målnivån under 5 mg/dl (300 µmol/l). Testning med avseende på målnivån för serumurat kan utföras så tidigt som 4 veckor efter påbörjad Zurampic-behandling.

Förebyggande behandling mot giktattacker med kolkicin eller ett läkemedel av typen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) rekommenderas under minst 5 månader efter att man har påbörjat behandlingen (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs baserat på ålder (se avsnitt 5.2); dock är äldre patienter mer benägna att ha nedsatt njurfunktion (se doseringsrekommendationerna för nedsatt njurfunktion). Erfarenhet från mycket gamla (≥ 75 år) är begränsad (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Zurampic får inte sättas in till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCL under 30 ml/min), med terminal njursvikt eller till patienter som står på dialys (se avsnitt 4.3 och 4.4). Baserat på verkningsmekanismen är lesinurad eventuellt ej effektivt för dessa patienter (se avsnitt 5.1). Zurampic ska inte sättas in till njurtransplantationspatienter.

Ingen dosjustering krävs till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL på 30-89 ml/min) (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2). Zurampic ska användas med försiktighet till patienter med en CrCL på 30 till mindre än 45 ml/min (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) (se avsnitt 5.2). Zurampic har ej studerats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och därför kan inga dosrekommendationer ges.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Zurampic för barn i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Zurampic ska tas på morgonen tillsammans med föda och vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med tumörlyssyndrom eller Lesch-Nyhans syndrom.

Kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCL under 30 ml/min), terminal njursvikt, njurtransplantationspatienter eller patienter som står på dialys (se avsnitt 4.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Renala händelser

Behandling med lesinurad 200 mg i kombination med en xantinoxidashämmare var associerad med en ökad incidens av serumkreatininhöjningar, som är relaterade till ökad renal utsöndring av urinsyra. Biverkningar relaterade till njurfunktionen kan uppträda efter att man har påbörjat behandling med Zurampic (se avsnitt 4.8). En högre incidens av förhöjt serumkreatinin och njurrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga biverkningar, observerades med Zurampic 400 mg i monoterapi eller i kombination med en xantinoxidashämmare, med högst incidens när Zurampic gavs som monoterapi. Zurampic ska inte användas som monoterapi eller i doser över den rekommenderade dosen.

Erfarenheten av Zurampic till patienter med en beräknad CrCL under 45 ml/min är begränsad. Zurampic ska användas med försiktighet till patienter med CrCL från 30 ml/min till mindre än 45 ml/min.

Njurfunktionen ska utvärderas innan man sätter in behandling med Zurampic och därefter övervakas regelbundet, t.ex. 4 gånger per år baserat på kliniska överväganden, såsom njurfunktion vid baseline, minskad plasmavolym, samtidig sjukdom eller samtidiga läkemedel. Patienter med serumkreatininhöjningar till mer än 1,5 gånger värdet före behandling bör övervakas noga. Om serumkreatinin stiger till mer än 2 gånger värdet före behandling, eller värdet absolut serumkreatininvärde som överstiger 4,0 mg/dl, bör man avbryta behandlingen med Zurampic. Behandlingen bör avbrytas om patienter rapporterar symptom som kan leda på akut urinsyranefropati, inklusive flanksmärta, illamående eller kräkningar, och serumkreatinin bör mätas omgående. Zurampic ska inte återinsättas om man inte hittar en annan förklaring till serumkreatininavvikelse.

Befintlig kardiovaskulär sjukdom

Zurampic rekommenderas inte för patienter med instabil angina, hjärtsvikt klass III eller IV enligt New York Heart Association (NYHA), okontrollerad hypertoni eller en nyligen inträffad hjärtinfarkt, stroke eller djup ventrombos inom de senaste 12 månaderna, på grund av otillräckliga data. För patienter med kardiovaskulära sjukdomar som är i ett stabilt tillstånd bör nytta-riskförhållandet bedömas kontinuerligt för varje enskild patient, med hänsyn tagen till nyttan med att sänka uratnivåerna jämfört med en potentiell ökning av hjärtrisken (se avsnitt 4.8).

Akuta giktattacker (giktsskov)

Giktattacker kan uppträda efter insättning av behandling med Zurampic. Detta beror på de sänkta serumuratnivåerna som leder till en mobilisering av urat från utfällningar i vävnaderna. Förebyggande behandling mot giktattacker med kolkicin eller ett NSAID rekommenderas under minst 5 månader efter att man har påbörjat Zurampic-behandlingen (se avsnitt 4.2).

Zurampic behöver inte sättas ut till följd av en giktattack. Giktattacken ska behandlas parallellt på lämpligt sätt för den enskilda patienten. Kontinuerlig behandling med Zurampic minskar frekvensen av giktattacker.

Effekt av CYP2C9-genotyp

Patienter som man vet är långsamma CYP2C9-metaboliserare ska behandlas med försiktighet, eftersom den potentiella risken för njurrelaterade biverkningar kan vara förhöjd (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel

CYP3A-substrat

Lesinurad är en svag till måttlig inducerare av CYP3A (se avsnitt 4.5). En induktionseffekt av lesinurad bör förväntas efter 2 till 3 veckor med kontinuerlig samtidig administrering av Zurampic. Ytterligare kontroller av lipider och blodtryck rekommenderas för patienter som använder känsliga CYP3A-substrat som lipidsänkande läkemedel (som lovastatin eller simvastatin) eller antihypertensiva

läkemedel (som amlodipin, felodipin eller nisoldipin), eftersom deras effekt kan reduceras (se avsnitt 4.5).

Hormonella preventivmedel

Hormonella preventivmedel, inklusive p-piller, p-spruta, p-plåster och p-stavar, är eventuellt inte tillförlitliga när lesinurad administreras samtidigt. Kvinnliga patienter i fertil ålder bör använda ytterligare preventivmetoder och inte förlita sig enbart på hormonella preventivmedel när de tar Zurampic (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Mycket gamla personer (≥ 75 år)

Terapeutisk erfarenhet av patienter som är 75 år och äldre är begränsad. Försiktighet bör iaktas när dessa patienter behandlas med Zurampic.

Sekundär hyperurikemi

Inga studier har utförts på patienter med sekundär hyperurikemi (inklusive organtransplanterade patienter).

Laktosintolerans

Zurampic innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Salicylater

Salicylater i doser över 325 mg dagligen kan minska den serumuratsänkande aktiviteten hos lesinurad och ska inte ges samtidigt med Zurampic. Varaktig serumuratsänkning observerades hos patienter som fick lågdos acetylsalicylsyra i placebokontrollerade kliniska studier i kombination med allopurinol eller febuxostat. Det finns inga restriktioner för salicylatdoser på maximalt 325 mg dagligen (dvs. för kardiovaskulärt skydd).

Tiaziddiuretika

Varaktig serumuratsänkning observerades hos patienter som fick tiaziddiuretika i placebokontrollerade kliniska studier i kombination med allopurinol eller febuxostat.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekt av lesinurad på andra läkemedel

CYP3A-substrat

Svag till måttlig induktion av CYP3A orsakad av lesinurad kan minska plasmaexponeringen av samtidigt administrerade läkemedel som är känsliga CYP3A-substrat. I interaktionsstudier med Zurampic och CYP3A-substrat på friska försökspersoner sänkte lesinurad plasmakoncentrationerna av sildenafil och amlodipin. HMG-CoA-reduktashämmare som är känsliga CYP3A-substrat kan eventuellt interagera med lesinurad. I de pivotala kliniska studierna krävde en större andel av de patienter som använde lipidsänkande eller blodtryckssänkande läkemedel som var CYP3A-substrat en förändring av samtidig behandling när de behandlades med Zurampic 200 mg i kombination med en xantinoxidashämmare, jämfört med de patienter som behandlades med placebo i kombination med en xantinoxidashämmare (35 % vs 28 %). Man måste överväga risken av sänkt effekt av samtidig behandling av läkemedel som är CYP3A-substrat och monitorera effekten av dem (t.ex. blodtryck och kolesterolnivåer) (se avsnitt 4.4).

Warfarin

I en interaktionsstudie genomförd på friska försökspersoner med multipla doser av Zurampic 400 mg och en engångsdos av warfarin (25 mg) ledde lesinurad till en minskad exponering för *R*-warfarin (den mindre aktiva enantiomeren) och hade ingen effekt på exponeringen för *S*-warfarin (den mer aktiva

enantiomeren). Dessutom ledde lesinurad till en minskning på 6–8 % av International Normalised Ratio (INR) och protrombintid (PT). Det vanliga INR-övervakningsschemat ska användas, och inga ytterligare åtgärder krävs.

Hormonella preventivmedel

Lesinurad är en svag till måttlig inducerare av CYP3A och kan därför sänka plasmakoncentrationerna av vissa hormonella preventivmedel och därmed minska den preventiva effekten (se avsnitt 4.4 och 4.6).

CYP2B6-substrat

Baserat på *in vitro*-data kan lesinurad vara en svag till måttlig inducerare av CYP2B6, men denna interaktion har inte studerats kliniskt. Därför rekommenderas att patienter övervakas avseende reducerad effekt av CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion, efavirenz) när dessa administreras samtidigt med Zurampic.

Baserat på interaktionsstudier på friska försökspersoner eller giktpatienter har Zurampic inte några kliniskt signifikanta interaktioner med NSAID-läkemedel (naproxen och indometacin), colchicin, repaglinid, tolbutamid, febuxostat eller allopurinol. Zurampic sänkte i någon grad exponeringen för oxipurinol (huvudmetaboliten av allopurinol, som är ett URAT1-substrat); dock var den uratsänkande effekten av kombinationen med allopurinol signifikant högre än för någon av substanserna ensam.

Effekt av andra läkemedel på lesinurad

CYP2C9-hämmare och -inducerare

Exponeringen för lesinurad ökar när det administreras samtidigt med CYP2C9-hämmare. Flukonazol (en måttlig CYP2C9-hämmare) ökade AUC (56 %) och C_{max} (38 %) för lesinurad, liksom mängden lesinurad som utsöndrades oförändrat i urinen. Andra måttliga CYP2C9-hämmare, såsom amiodaron, kan också förväntas påverka farmakokinetiken för lesinurad i liknande utsträckning. Därför rekommenderas det att Zurampic bör användas med försiktighet till patienter som tar måttliga hämmare av CYP2C9. Exponeringen för lesinurad förväntas minska när det administreras samtidigt med inducerare av CYP2C9 (t.ex. karbamazepin, en måttlig CYP2C9-inducerare). Övervaka avseende minskad effekt när Zurampic administreras samtidigt med en CYP2C9-inducerare.

Rifampin

Rifampin, en hämmare av OATP och inducerare av CYP2C9, minskade exponeringen för lesinurad och minskade i någon grad mängden lesinurad som utsöndrades oförändrat i urinen, utan någon kliniskt relevant effekt. Bristen på någon observerad interaktion skulle kunna bero på kombinationen av induktionen av CYP2C9 och hämningen av OATP1B1 och 1B3.

Epoxidhydrolashämmare

Hämmare av mikrosomalt epoxidhydrolas (mEH) (t.ex. valproat, valpromid) kan påverka metabolismen av lesinurad. Zurampic ska inte administreras tillsammans med mEH-hämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av lesinurad i gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Zurampic under graviditet. Kvinnliga patienter i fertil ålder bör inte förlita sig enbart på hormonella preventivmedel när de tar Zurampic (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att lesinurad utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Zurampic ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av lesinurad på fertiliteten hos människor har inte studerats. Hos råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet med lesinurad (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lesinurad har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Zurampic 200 mg utvärderades i de kliniska fas 3-studierna med kombinationsbehandling (inklusive fortsättningsstudier). De oftast rapporterade biverkningarna under behandling med Zurampic 200 mg är influensa, gastroesofageal refluxsjukdom, huvudvärk och förhöjt blodkreatinin. De allvarliga biverkningarna njursvikt, nedsatt njurfunktion och njursten har förekommit i mindre vanliga fall (färre än 1 fall per 100 patienter) (se Tabell 1). I kliniska studier var de flesta biverkningarna lindriga eller måttliga och försvann vid fortsatt Zurampic-behandling. Den vanligaste biverkning som ledde till utsättning av Zurampic var förhöjt blodkreatinin (0,8 %).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 1 listar de biverkningar som identifierades i kliniska studier med patienter som fick Zurampic 200 mg en gång dagligen i kombination med en xantinoxidashämmare (allopurinol eller febuxostat).

Tabell 1 Biverkningar enligt organsystemklass och frekvens

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer Immunsystemet	Influensa		Överkänslighet*
Metabolism och nutrition		Uttorkning	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Magtarmkanalen	Gastroesofageal refluxsjukdom		
Njurar och urinvägar		Njursvikt** Nedsatt njurfunktion Njursten	
Undersökningar	Förhöjt blodkreatinin		

* Fotodermatos, fotosensitivitetsreaktion, allergisk dermatit, klåda och nässelfeber.

** Inbegriper de rekommenderade termerna: njursvikt, kronisk njursvikt och akut njursvikt.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Renala händelser

Zurampic ger en ökad renal utsöndring av urinsyra, vilket kan leda till övergående ökningsar av serumkreatinin, njurrelaterade biverkningar och njursten. Även om andra doser har studerats, är rekommenderad dos av Zurampic 200 mg en gång dagligen i kombination med en xantinoxidashämmare.

I tre 12-månaders placebokontrollerade studier med Zurampic i kombination med en xantinoxidashämmare jämfört med en xantinoxidashämmare enbart (placebo), förekom serumkreatininhöjningar mellan 1,5 och 2 gånger över baseline hos 3,9 % av patienterna på Zurampic 200 mg, 10,0 % av patienterna på Zurampic 400 mg och 2,3 % av dem som fick placebo; serumkreatininhöjningar på minst 2 gånger jämfört med baseline förekom hos 1,8 % av patienterna som fick Zurampic 200 mg, 6,7 % av patienterna som fick Zurampic 400 mg och 0 % av dem som fick placebo. Dessa serumkreatininhöjningar försvann i allmänhet, i de flesta fall utan behandlingsavbrott. Njurrelaterade biverkningar rapporterades hos patienter som behandlades med Zurampic 200 mg (5,7 %) och Zurampic 400 mg (11,8 %) jämfört med placebo (4,5 %) och ledde till utsättning av behandlingen hos 1,2 %, 3,3 % respektive 1 % (se avsnitt 4.4). Den mest frekventa njurrelaterade biverkningen var förhöjt blodkreatinin (4,3 % med Zurampic 200 mg och 7,8 % med Zurampic 400 mg jämfört med 2,3 % med placebo). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion var incidensen av njurrelaterade biverkningar likartad i alla behandlingsgrupper: Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) respektive placebo (13,3 %). Allvarliga njurrelaterade biverkningar, t.ex. akut njursvikt och nedsatt njurfunktion, rapporterades hos patienter som behandlades med lesinurad 400 mg (1 %) och placebo (0,4 %) men inte hos några patienter som fick lesinurad 200 mg. När man inkluderar de långsiktiga fortsättningsstudierna av kombinationsbehandling, var incidensen av allvarliga njurrelaterade biverkningar (inklusive akut njursvikt) per 100 patientårs exponering 0,4 och 1,4 för Zurampic 200 mg respektive Zurampic 400 mg i kombination med en xantinoxidashämmare (se avsnitt 4.2 och 4.4). Data från de långsiktiga fortsättningsstudierna upp till 24 månader visade en njursäkerhetsprofil som var samstämmig med den som observerades i de placebokontrollerade studierna.

I en 6-månaders dubbelblind, placebokontrollerad monoterapistudie av Zurampic rapporterades njurrelaterade biverkningar och allvarliga njurrelaterade biverkningar (inklusive akut njursvikt) hos 17,8 % respektive 4,7 % av patienterna som fick enbart Zurampic 400 mg men inte hos några patienter som fick placebo (se avsnitt 4.2 och 4.4). Bland allvarliga njurrelaterade biverkningar rapporterades njursvikt, akut njursvikt och nedsatt njurfunktion hos 1,9 %, 1,9 % respektive 0,9 % av patienterna som fick lesinurad 400 mg som monoterapi men inte hos några patienter som fick placebo. Eftersom incidensen av allvarliga njurrelaterade händelser ökade med monoterapi jämfört med kombinationsbehandlingen med en xantinoxidashämmare, ska Zurampic inte användas som monoterapi (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Patienter med anamnes på njursten tilläts att delta i 12-månadersstudierna av Zurampic i kombination med en xantinoxidashämmare. I dessa studier rapporterades njurstensbiverkningar (av vilka njursten var den vanligaste) hos patienter som behandlats med Zurampic 200 mg (0,6 %), Zurampic 400 mg (2,5 %) och placebo (1,7 %).

Kardiovaskulär säkerhet

I de randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna med kombinationsbehandling, var incidenserna för patienter med tilldömda allvarliga kardiovaskulära händelser (kardiovaskulära dödsfall, icke dödlig myokardinfarkt eller icke dödlig stroke) per 100 patientårs exponering: 0,71 (95 % KI 0,23; 2,21) för placebo, 0,96 (95 % KI 0,36; 2,57) för Zurampic 200 mg, och 1,94 (95 % KI 0,97; 3,87) för Zurampic 400 mg, vid användning i kombination med en xantinoxidashämmare. Något orsakssamband med Zurampic har inte fastställts. Alla patienter med en allvarlig kardiovaskulär händelse som behandlades med Zurampic 200 mg hade hjärtsvikt, stroke eller myokardinfarkt i anamnesen. Post-hoc-analys i en delgrupp patienter med hög kardiovaskulär risk vid baseline (definierad som transitorisk ischemisk attack, angina pectoris,

hjärtsvikt, myokardinfarkt, perifer vaskulär sjukdom och/eller stroke), visade att incidensen av allvarliga kardiovaskulära händelser var 1/52 för placebo och 4/53 för Zurampic 200 mg, vid användning i kombination med en xantinoxidashämmare.

Överkänslighet

Sällsynta fall av överkänslighet (fotodermatos, fotosensitivetsreaktion, allergisk dermatit, klåda och nässelfeber) har rapporterats med lesinurad under det kliniska programmet. Inget av dessa var allvarligt eller krävde sjukhusinläggning.

Andra särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga övergripande skillnader i säkerhet för Zurampic har observerats hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCL på 30-89 ml/min) jämfört med patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänns. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen specifik behandling i händelse av en överdosering och symptomen på överdosering har inte fastställts. I händelse av överdosering ska patienterna behandlas med symptomatisk och understödjande vård, inklusive adekvat hydrering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Giktmedel, medel som ökar utsöndringen av urinsyra
ATC-kod: M04AB05

Verkningsmekanism

Lesinurad är en selektiv hämmare av återresorptionen av urinsyra och hämmar urinsyratransportören URAT1. URAT1 ansvarar för huvuddelen av återresorptionen av filtrerad urinsyra från tubuluslumen i njuren. Genom att hämma URAT1 ökar lesinurad utsöndringen av urinsyra och sänker därigenom serumurat (S-urat). Lesinurad hämmar också OAT4, en urinsyratransportör som är involverad i diuretikainducerad hyperurikemi.

När lesinurad kombineras med en xantinoxidashämmare, ökar det urinsyrautsöndringen och minskar urinsyraproduktionen, vilket leder till en större S-uratsänkning. Lesinurad ska endast användas i kombination med en XO-hämmare, eftersom kombinationsbehandling minskar mängden urinsyra som finns tillgänglig för utsöndring och minskar risken för njurrelaterade händelser.

Farmakodynamisk effekt

Effekter på serumurat och urinutsöndringen av urinsyra

Hos friska försökspersoner sänkte lesinurad 200 mg S-uratsnivåerna och ökade renal clearance och fraktionerad utsöndring av urinsyra. De genomsnittliga sänkningarna av S-urat efter administrering av enbart Zurampic 200 mg var cirka 46 % respektive 26 % vid 6 timmar respektive 24 timmar efter dosering. När Zurampic 200 mg gavs som tillägg till en xantinoxidashämmare (dvs. febuxostat), observerades ytterligare 25 % respektive 19 % av S-uratsänkningar vid 6 timmar respektive 24 timmar efter dosering.

Effekt på hjärtrepolarisering

Lesinurad vid doser upp till 1 600 mg hade ingen effekt på EKG-parametrar (inklusive QTc-intervall) hos friska försökspersoner.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Zurampic 200 mg och 400 mg en gång dagligen studerades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska multicenterstudier på 1 537 vuxna patienter (13 % av dessa patienter var äldre, ≥ 65 år) med hyperurikemi och gikt, i kombination med en xantinoxidashämmare, allopurinol (CLEAR1 och CLEAR2) eller febuxostat (CRYSTAL). Alla studier pågick i 12 månader, och patienterna fick förebyggande behandling mot giktattacker i form av kolkicin eller NSAID under de första 5 månaderna av lesinuradbehandlingen.

Baserat på dessa studier rekommenderas Zurampic endast i en dos på 200 mg en gång dagligen i kombination med en xantinoxidashämmare (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Zurampic som tillägg till allopurinol till patienter med otillräckligt behandlingssvar

Till CLEAR1 och CLEAR2 rekryterades patienter med gikt som stod på en stabil dos av allopurinol på minst 300 mg (eller 200 mg vid måttligt nedsatt njurfunktion), hade serumuratsvärden över 6,5 mg/dl och rapporterade minst 2 giktattacker under de senaste 12 månaderna. Totalt i de båda studierna hade 61 % av patienterna lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion och 19 % hade toki vid baseline. Patienterna fortsatte sin allopurinoldosering och randomiserades 1:1:1 till att få Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg eller placebo en gång dagligen.

Det primära effektmåttet i både CLEAR1 och CLEAR2 var andelen patienter som uppnådde en målnivå för serumurat på mindre än 6 mg/dl efter 6 månader. I båda studierna uppnådde signifikant fler patienter som behandlades med Zurampic 200 mg i kombination med allopurinol målnivån för serumurat på mindre än 6 mg/dl efter 6 månader och efter 12 månader, jämfört med patienter som fick placebo i kombination med allopurinol (se Tabell 2).

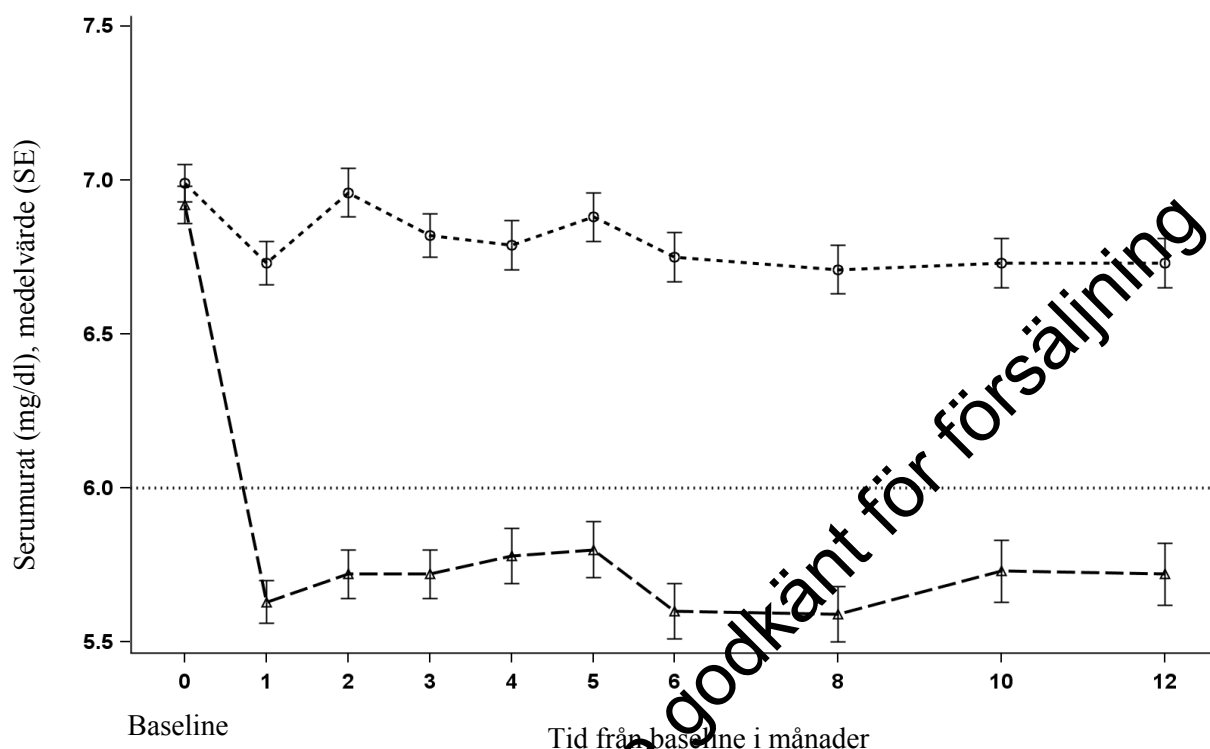
Stabiliteten hos det bestående svaret visades genom att en större andel av patienterna som behandlades med Zurampic 200 mg i kombination med allopurinol uppnådde målnivån för serumurat vid varje besök under 3 månader i följd (efter 4, 5 och 6 månader), jämfört med patienter som behandlades med placebo i kombination med allopurinol (se Tabell 2).

Tabell 2 Andel patienter som uppnådde målnivån för serumurat (<6 mg/dl) med Zurampic i kombination med allopurinol – poolade data från studierna CLEAR1 och CLEAR2

	Andel patienter som uppfyllde målnivån för serumurat (<6,0 mg/dl) N (%)		Skillnad i andel (95 % KI)
Tidpunkt	Placebo + allopurinol N=407	Zurampic 200 mg + allopurinol N=405	Zurampic 200 mg vs placebo
4, 5 och 6 månader	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21; 0,32)
6 månader	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
12 månader	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

När Zurampic gavs som tillägg till allopurinol orsakade detta en omedelbar sänkning av de genomsnittliga serumuratsnivåerna, jämfört med placebo, vilken bibehölls på lång sikt hos de patienter som fortsatte med behandling (se figur 1.)

Figur 1 Genomsnittliga serumuratsnivåer i poolade kliniska studier med Zurampic i kombination med allopurinol till patienter med otillräckligt svar (S-urat ≥ 6 mg/dl) på monoterapi med enbart allopurinol



Behandlingsgrupp: --o-- Placebo + Allopurinol, —△— Zurampic 200 mg + allopurinol

I var och en av studierna uppnådde en större andel av de patienter som behandlades med Zurampic 200 mg i kombination med allopurinol jämfört med placebo i kombination med allopurinol ett serumurat på mindre än 5 mg/dl efter 6 månader (CLEAR1: 29 % vs 10 %; CLEAR2: 35 % vs 5 %).

Zurampic i kombination med febuxostat vid tofös gikt

Till CRYSTAL rekryterades giktpatienter med mätbara tofi. Patienterna fick febuxostat 80 mg en gång dagligen i 3 veckor och randomiserades därefter 1:1:1 till doser en gång dagligen av Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg eller placebo i kombination med febuxostat. 66 % av patienterna hade lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. 50 % av patienterna hade ett S-urat vid baseline $\geq 5,0$ mg/dl. Detta avses efter 3 veckors behandling med enbart febuxostat.

När Zurampic gavs som tillägg till febuxostat orsakade detta en omedelbar sänkning av de genomsnittliga serumuratsnivåerna, jämfört med placebo, vilken bibehölls på lång sikt hos de patienter som fortsatte med behandling.

I undergruppen av patienter med ett baseline-S-urat $\geq 5,0$ mg/dl, efter 3 veckors febuxostatbehandling, uppnåddes en signifikant skillnad vid alla studiebesök för Zurampic 200 mg i kombination med febuxostat, jämfört med placebo i kombination med febuxostat (se Tabell 3).

Tabell 3 Andel patienter med ett baseline S-urat $\geq 5,0$ mg/dl som uppnådde målnivån för serumurat ($< 5,0$ mg/dl) med Zurampic i kombination med febuxostat

	Andel patienter som uppfyllde målnivån för serumurat ($< 5,0$ mg/dl) N (%)		Skillnad i andel (95 % KI)
Tidpunkt	Placebo + febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg vs placebo
4, 5, 6 månader	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12; 0,42)
6 månader	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,03; 0,38)
12 månader	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,05; 0,39)

Primärt effektmått hos patienter med nedsatt njurfunktion

Konsistent med den totala populationen uppnådde 56 % av patienterna med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCL 30-89 ml/min.) målnivåerna för serumurat vid månad 6 för Zurampic 200 mg jämfört med 29 % för placebo när det gavs som tillägg till allopurinol, och 40 % för Zurampic 200 mg jämfört med 26 % för placebo när det gavs som tillägg till febuxostat till patienter med ett baseline S-urat $\geq 5,0$ mg/dl.

Kliniska utfall – giktattacker som krävde behandling

Incidensen av giktattacker som krävde behandling var låg och jämförbar med placebo under de sista 6 månaderna av de randomiserade studierna (efter att den förebyggande behandlingen mot giktattacker hade satts ut) med medianvärdet på noll. I de långsiktiga kontrollerade fortsättningsstudierna var incidensen av giktattacker som krävde behandling ytterligare minskad hos de 60 % av patienterna som gick in i fortsättningsstudierna och fortsatte behandlingen med Zurampic 200 mg i kombination med allopurinol eller febuxostat i upp till ytterligare ett år med behandling.

Kliniska utfall – elimination och reduktion av tofus

I CRYSTAL var andelen patienter som fick en fullständig elimination (definierat som att minst en måltofus elimineras till 100 % och ingen enskild tofus visar progression) av ≥ 1 måltofus högre i gruppen som behandlades med Zurampic 200 mg i kombination med febuxostat jämfört med gruppen på placebo i kombination med febuxostat, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant (26 % jämfört med 21 %). Efter fortsatt behandling i upp till 24 månader med Zurampic 200 mg i kombination med febuxostat ökade andelen patienter som fick en fullständig elimination av minst ett måltofus till 53 % av patienterna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Zurampic för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling och prevention av hyperurikemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för lesinurad är cirka 100 %. Lesinurad absorberas snabbt efter oral administrering. Efter administrering av en oral engångsdos av lesinurad till antingen icke-fastande eller fastande personer uppnåddes maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) inom 1–4 timmar. C_{max} - och AUC-exponeringarna för lesinurad ökade proportionellt med enstaka doser av lesinurad på 5–1 200 mg. Efter en engångsdos av lesinurad 200 mg var hos icke-fastande personer de geometriska medelvärdena av C_{max} och AUC för lesinurad 6 $\mu\text{g/ml}$ respektive 29 $\mu\text{g/tim/ml}$. Måltidens fetthinnehåll hade ingen märkbar inverkan på farmakokinetiken för lesinurad. I kliniska prövningar har Zurampic administrerats tillsammans med föda, eftersom serumuratsänkningen var bättre i icke-fastande tillstånd.

Zurampic administreras som en 50:50-blandning av lesinuradatropisomerer. Förhållandet mellan AUC(0-24) för atropisomer 1 och atropisomer 2 var 44:56 eftersom atropisomer 1 genomgår en mer omfattande metabolism än atropisomer 2, vilket gör att atropisomer 1 har en lägre plasmaexponering än atropisomer 2.

Distribution

Lesinurad binds i hög utsträckning (mer än 98 %) till plasmaproteiner, främst albumin. Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för lesinurad var cirka 20 l efter intravenös administrering. Genomsnittlig plasma/blodkvot för AUC och C_{max} för lesinurad var cirka 1,8, vilket tyder på att radioaktiviteten till största del fanns i plasmarummet och inte i någon större utsträckning penetrerade in i eller fördelades till erythrocyter.

Metabolism

Lesinurad genomgår oxidativ metabolism främst via cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) till intermediär metabolit M3c (detekteras ej *in vivo*) och metaboliseras därefter av mEH till metabolit M4. Det är minimalt bidrag från CYP1A1, CYP2C19 och CYP3A till metabolismen för lesinurad. Atropisomer 1 metaboliseras i hög grad av CYP2C9 medan atropisomer 2 metaboliseras minimalt av både CYP2C9 och CYP3A4. Det är oklart om plasmaexponeringen av metaboliter är minimal. Det är inte känt att metaboliterna skulle bidra till de uratsänkande effekterna av lesinurad.

Eliminering

Renal clearance är 25,6 ml/min (CV=56 %). Lesinurad är högradigt proteinbundet och renal clearance är hög (jämfört med typisk human glomerulär filtrationshastighet), vilket tyder på att aktiv sekretion spelar en viktig roll för den renala utsöndringen av lesinurad. Inom 7 dagar från en engångsdosering av radioaktivt märkt lesinurad återfanns 63 % av administrerad radioaktiv dos i urinen och 32 % av administrerad radioaktiv dos i faeces. Huvuddelen av radioaktiviteten i urinen (>60 % av dosen) uppträdde under de första 24 timmarna. Förändrat lesinurad i urinen stod för cirka 30 % av dosen. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) för lesinurad var cirka 5 timmar efter en engångsdos. Lesinurad ackumuleras inte efter upprepade doser.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter upprepad dosering av Zurampic en gång dagligen fanns det inga tecken på tidsberoende förändringar av de farmakokinetiska egenskaperna, och dosproportionaliteten bevarades.

In vitro-utvärdering av interaktioner

Lesinurad metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och mEH, och i mindre grad av CYP1A1, CYP2C19 och CYP3A. *In vitro* är lesinurad en hämmare av CYP2C8, men inte av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 och mEH. Dessutom är lesinurad en inducerare *in vitro* av CYP2B6 och CYP3A via CAR/PXR. *In vivo* är lesinurad varken en hämmare eller inducerare av CYP2C9 och CYP2C8, utan en lindrig till måttlig inducerare av CYP3A. CYP2B6 har inte studerats *in vivo*.

Lesinurad är ett substrat för OATP1B1, OAT1, OAT3 och OCT1. *In vitro* är lesinurad en hämmare av OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 och OCT1 vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Aktiviteten *in vivo* för OATP1B1, OAT1, OAT3 och OCT1 påverkades emellertid inte av lesinurad. Lesinurad är inte en hämmare *in vitro* av P-glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 eller MATE2-K.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I den populationsfarmakokinetiska analysen av kliniska data från giktpatienter som behandlades i upp till 12 månader uppskattades ökningarna av lesinuradexponeringen på cirka 12 %, 31 % och 65 % hos patienter med lindrigt, måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Efter administrering av en engångsdos av lesinurad till personer med nedsatt njurfunktion och jämfört med personer med normal njurfunktion var $C_{\max}$ och AUC för lesinurad 36 % respektive 30 % högre (200 mg) hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCL 60–89 ml/min), 20 % respektive 73 % högre (200 mg) och 3 % respektive 50 % högre (400 mg) hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCL 30–59 ml/min) och 13 % högre respektive 113 % högre (400 mg) hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCL <30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Efter administrering av en engångsdos av lesinurad på 400 mg till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var $C_{\max}$ för lesinurad jämförbart med vad som gällde för personer med normal leverfunktion, och AUC för lesinurad var 7 % respektive 33 % högre. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Cirka hälften av en oral dos av lesinurad elimineras via CYP2C9-metabolism. Effekter av CYP2C9-genotypen på farmakokinetiken för lesinurad studerades hos 8 friska försökspersoner och 59 patienter med gikt efter daglig dosering av lesinurad i intervallet 200–600 mg i närvaro eller frånvaro av en xantinoxidashämmare. Vid dosen på 400 mg, jämfört med snabba CYP2C9-metaboliserare (CYP2C9 *1/*1 [N=41]) såg man ökade lesinuradexponeringar hos intermediära CYP2C9-metaboliserare (CYP2C9 *1/*3 [N=4], cirka 22 % ökning av AUC) och hos långsamma CYP2C9-metaboliserare (CYP2C9 *3/*3 [N=1], cirka 111 % ökning av AUC) tillsammans med högre renal utsöndring av lesinurad. De individuella värdena låg dock gott och väl inom det intervall som observerades hos snabba metaboliserare.

Patienter som man vet är eller som misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på tidigare anamnes eller erfarenhet av andra CYP2C9-substrat ska använda Zurampic med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda patientgrupper

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys för ålder, kön, ras och etnicitet inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för lesinurad. Baserat på simuleringar av farmakokinetiska modeller förutses att patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och reducerad CYP2C9-aktivitet (samtidig administrering av en CYP2C9-hämmare eller en svag CYP2C9-metaboliserare) får en ökning av AUC på cirka 200 % jämfört med normal njurfunktion och opåverkad CYP2C9-aktivitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

hypromellos
mikrokristallin cellulosa
laktosmonohydrat
krospovidon typ A
magnesiumstearat

Tablettdragering

hypromellos
titandioxid
triacetin

indigokarmin
briljantblått FCF

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig blister (av PVC/PVDC/aluminium) med 10 eller 14 tabletter (kalenderblister).
Förpackningsstorlekar på 10, 28, 30, 98 i operforerade blister.
Förpackningsstorlek på 100 x 1 filmdragerad tablett i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1080/001 10 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1080/002 28 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1080/003 30 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1080/004 98 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1080/005 100 x 1 filmdragerade tabletter (endos)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 februari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

DD/MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 103c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den sista periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkännts (PASS): I syfte att undersöka den kardiovaskulära risken i samband med exponering för lesinurad, huvudsakligen för patienter med kardiovaskulära sjukdomar i anamnesen, ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och lämna in resultaten av en prospektiv observationsstudie i enlighet med ett överenskommet protokoll.	Kvartal 2 2019

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zurampic 200 mg filmdragerade tabletter
lesinurad

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lesinurad

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1080/001 10 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1080/002 28 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1080/003 30 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1080/004 98 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1080/005 100 x 1 filmdragerade tabletter (endos)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSÄLJNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

zurampic 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

OPERFORERAD BLISTER (10 TABLETTER)

PERFORERAD ENDOSBLISTER

KALENDERBLISTER (14 TABLETTER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zurampic 200 mg tabletter
lesinurad

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån Tis Ons Tor Fre Lör Sön

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Zurampic 200 mg filmdragerade tabletter lesinurad

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zurampic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zurampic
3. Hur du tar Zurampic
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zurampic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zurampic är och vad det används för

Zurampic innehåller den aktiva substansen lesinurad och används för att behandla gikt hos vuxna patienter genom att sänka halten av urinsyra i blodet. Man måste ta Zurampic tillsammans med allopurinol eller febuxostat. De tillhör en typ av läkemedel som kallas "xantinoxidashämmare" och som också används för att behandla gikt genom att minska mängden urinsyra i blodet.

Din läkare skriver ut Zurampic om din gikt inte kan kontrolleras med ditt nuvarande läkemedel. Du måste använda Zurampic tillsammans med antingen allopurinol eller febuxostat.

Hur Zurampic fungerar

Gikt är en typ av ledinflammation som orsakas av en ansamling av urinsyrakristaller runt lederna. Genom att sänka mängden urinsyra i blodet stoppar Zurampic denna ansamling och kan förhindra ytterligare skador på lederna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zurampic

Ta inte Zurampic:

- om du är allergisk mot lesinurad eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har tumörlyssyndrom – en snabb nedbrytning av cancerceller som kan ge höga halter av urinsyra.
- om du har Lesch-Nyhans syndrom – en sällsynt ärftlig sjukdom som börjar i barndomen och som gör att det finns för mycket urinsyra i blodet.
- om dina njurar fungerar mycket dåligt eller om du har terminal njursvikt.
- om du har fått ett njurtransplantat.
- om du behandlas med dialys.

Ta inte Zurampic om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zurampic.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zurampic.

Var uppmärksam på biverkningar

Zurampic kan ge allvarliga njurproblem (se avsnitt 4). Detta händer oftare om man tar enbart Zurampic (se avsnitt 3). Det kan hända att din läkare vill ta prover för att kontrollera hur bra dina njurar fungerar.

Tala om för läkaren innan du tar Zurampic om du har eller har haft hjärtsvikt eller andra hjärtproblem.

Om gikten förvärras

Vissa människor kan få fler giktattacker när de börjar använda Zurampic och under de första veckorna eller månaderna av behandlingen. Om det händer ska du fortsätta att ta Zurampic och tala med läkare eller apotekspersonal. Även om du får fler attacker så har läkemedlet en urinsyrasänkande effekt. Med tiden kommer giktattackerna mer sällan, om du fortsätter att ta Zurampic enligt läkarens anvisningar.

Din läkare kanske ger dig andra läkemedel, t.ex. kolkicin och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). De är till för att förebygga eller behandla symtomen på giktattacker (en plötslig eller svår smärta och svullnad i en led). Läkaren talar om för dig hur länge du ska ta dessa andra läkemedel.

Prover och kontroller

Din läkare kommer att kontrollera hur bra dina njurar fungerar före och under behandlingen med Zurampic. Din läkare kan överväga att avbryta Zurampic-behandlingen om dina blodprover tyder på förändringar i njurfunktionen (höjd halt av kreatinin i blodet) eller om du får symtom på njurproblem. Eventuellt säger din läkare till dig att börja med Zurampic igen när njurfunktionen har förbättrats.

Barn och ungdomar

Zurampic rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Zurampic

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen till detta är att Zurampic kan påverka funktionen hos vissa andra läkemedel. En del andra läkemedel kan också påverka hur Zurampic fungerar.

Speciellt ska du tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel, eftersom de kan interagera med Zurampic och din läkare behöver veta att du tar dem:

- acetylsalicylsyra – för att lindra feber och smärta – i doser över 325 mg om dagen
- läkemedel för att behandla högt blodtryck, t.ex. amlodipin
- läkemedel för att behandla högt kolesterol, t.ex. simvastatin
- flukonazol – för att behandla svampinfektioner
- amiodaron – för att behandla problem med hjärtrytmen
- valproat, valpromid eller karbamazepin – för att behandla epilepsi eller affektiva störningar och förebygga migrän
- sildenafil – för att behandla erektil dysfunktion
- preventivmedel – används för att förhindra graviditet, t.ex. p-piller, p-sprutor, p-plåster och p-stavar
- rifampicin – för att behandla tuberkulos
- warfarin – för att förhindra och behandla blodproppar som bildas i benen, lungorna, hjärnan och hjärtat.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zurampic.

Graviditet och amning

Du ska undvika att ta Zurampic under graviditet eller om du ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Zurampic förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

Zurampic innehåller laktos

Zurampic-tabletterna innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Zurampic

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du måste alltid ta Zurampic tillsammans med din morgondos av antingen allopurinol eller febuxostat. Risken för njurpåverkan kan öka om du inte följer dessa instruktioner (se avsnitt 4).

Hur mycket som ska tas

Rekommenderad dos är 1 tablett på 200 mg en gång dagligen, på morgonen. Ta inte mer än en (1) tablett Zurampic per dag.

Så här tar du ditt läkemedel

- ta det på morgonen tillsammans med mat och vatten
- ta Zurampic samtidigt med morgondosen av din xantinoxidashämmare – antingen allopurinol eller febuxostat. Om du tar Zurampic ensamt kan det öka risken för njurproblem
- drick riklig mängd vatten under dagen. Två liter är lagom mycket.

Om du slutar att ta din xantinoxidashämmare, måste du också sluta att ta Zurampic. Zurampic får aldrig tas utan en xantinoxidashämmare. Risken för njurpåverkan kan öka om du inte följer dessa instruktioner.

Om du har tagit för stor mängd av Zurampic

Om du har tagit för stor mängd av detta läkemedel ska du tala med en läkare eller åka till närmaste sjukhus.

Om du har glömt att ta Zurampic

Om du missar en dos av Zurampic ska du inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Vänta och ta nästa dos Zurampic med nästa morgondos av allopurinol eller febuxostat. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på hur du ska ta din nästa dos.

Om du slutar att ta Zurampic

Sluta inte att ta Zurampic utan att först rådgröra med din läkare, även om du känner dig bättre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar – Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

Sluta ta Zurampic och sök läkare omedelbart om du märker någon av följande biverkningar, eftersom de kan vara tecken på ett problem med njurarna – du kan behöva akut medicinsk vård:

- smärta i sidan (nedanför revbenen och ovanför höftbenet),
- illamående, kräkningar,
- förändringar i hur du kissar eller svårigheter att kissa,
- trötthet, sjukdomskänsla eller aptitlöshet.

Andra biverkningar kan vara:

Vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- influensa,
- huvudvärk,
- höjd halt av kreatinin i blodet (ses i blodprov),
- halsbränna (sura uppstötningar).

Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- njursten,
- uttorkning (förlust av alltför mycket vätska från kroppen).

Sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- hudreaktioner, inklusive rodnad, klåda i huden, upphöjda utslag (nässeutslag) och hudutslag vid solexponering.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zurampic ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisterfolien efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- den aktiva substansen är lesinurad.
- varje Zurampic 200 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg lesinurad.
- övriga innehållsämnen är:
- tablettkärna: hypromellos, mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat (se avsnitt 2), krospovidon, magnesiumstearat
- filmdragering: hypromellos, titandioxid, triacetin, indigokarmin, briljantblått FCF.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zurampic 200 mg: en blå, oval, filmdragerad tablett med måtten 5,7 x 12,9 mm, präglad med ”LES200” på ena sidan.

Zurampic 200 mg tabletter finns i genomskinliga blister i förpackningsstorlekar på 10, 28, 30 eller 98 icke-perforerade blister och 100 x 1 perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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: + 49 241 569-0111
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

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
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

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 4305 1

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

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

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Frösundavägs 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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationer

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.