

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zurampic 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lesinurad.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 52,92 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese blu, ovali, di 5,7 x 12,9 mm.

Le compresse presentano l'incisione "LES200" su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zurampic, in associazione con un inibitore della xantina ossidasi, è indicato in soggetti adulti per il trattamento aggiuntivo dell'iperuricemia in pazienti con gotta (con o senza tofi) che non abbiano raggiunto livelli sierici target di acido urico con una dose adeguata di un inibitore della xantina ossidasi in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Zurampic è 200 mg una volta al giorno al mattino. Questa è anche la dose massima (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse di Zurampic devono essere co-somministrate in concomitanza con la dose mattutina di un inibitore della xantina ossidasi, ad es. allopurinolo o febuxostat. La dose minima raccomandata di allopurinolo è 300 mg o 200 mg per i pazienti con moderato danno renale (clearance della creatinina [CrCL] di 30-59 mL/min). Se il trattamento con un inibitore della xantina ossidasi viene interrotto, anche la somministrazione di Zurampic deve essere sospesa.

I pazienti devono essere avvertiti che il mancato rispetto di queste istruzioni potrebbe aumentare il rischio di insorgenza di eventi renali (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono ricevere istruzioni per mantenere un buono stato di idratazione (ad es. 2 litri di liquido al giorno).

Il livello sierico target di acido urico è inferiore a 6 mg/dL (360 µmol/L). Nei pazienti con tofi o sintomi persistenti, il target è inferiore a 5 mg/dL (300 µmol/L). I test per misurare il livello sierico target di acido urico possono essere eseguiti già 4 settimane dopo l'inizio del trattamento con Zurampic.

Si raccomanda una profilassi con colchicina o un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) contro le riacutizzazioni della gotta per almeno 5 mesi quando si inizia la terapia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2); tuttavia, i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzione renale ridotta (vedere le raccomandazioni posologiche per il danno renale). L'esperienza in pazienti molto anziani (≥ 75 anni) è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

Il trattamento con Zurampic non deve essere iniziato nei pazienti con danno renale grave (CrCL inferiore a 30 mL/min), con una malattia renale allo stadio terminale o nei pazienti in dialisi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sulla base del suo meccanismo d'azione, lesinurad potrebbe non essere efficace in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1). Zurampic non deve essere iniziato nei soggetti sottoposti a trapianto di reni.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve o moderato (CrCL di 30-89 mL/min) (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). Zurampic deve essere usato con attenzione nei pazienti con CrCL compreso tra 30 e meno di 45 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classi di Child-Pugh A e B) (vedere paragrafo 5.2). Zurampic non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave; pertanto, non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zurampic in bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Zurampic deve essere assunto al mattino con cibo e acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con sindrome da lisi tumorale o sindrome di Lesch-Nyhan.

Danno renale grave (CrCL inferiore a 30 mL/min), malattia renale allo stadio terminale, soggetti sottoposti a trapianto di reni o pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Eventi renali

Il trattamento con lesinurad 200 mg in associazione con un inibitore della xantina ossidasi è stato associato a un'incidenza più alta di aumenti dei livelli sierici di creatinina, che sono correlati a un incremento dell'escrezione renale di acido urico. In seguito all'inizio del trattamento con Zurampic possono insorgere reazioni avverse correlate alla funzione renale (vedere paragrafo 4.8). Un'incidenza più alta di aumenti dei livelli sierici di creatinina e reazioni avverse correlate alla funzione renale, incluse reazioni avverse gravi, è stata osservata con Zurampic 400 mg in monoterapia o in associazione con un inibitore della xantina ossidasi, con un'incidenza più alta quando Zurampic veniva impiegato in monoterapia. Zurampic non deve essere usato in monoterapia o a dosi superiori rispetto a quella raccomandata.

L'esperienza con Zurampic nei pazienti con CrCL stimata (eCrCL) inferiore a 45 mL/min è limitata, pertanto Zurampic deve essere usato con cautela nei pazienti con CrCL da 30 mL/min a meno di 45 mL/min.

La funzione renale deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con Zurampic e in seguito deve essere monitorata periodicamente, ad es. 4 volte all'anno sulla base di valutazioni cliniche, quali funzionalità renale al basale, volume di deplezione, patologie concomitanti o trattamenti concomitanti. Pazienti con incrementi di creatinina sierica superiori a 1,5 volte il valore pre-trattamento devono essere attentamente monitorati. Zurampic deve essere interrotto se i livelli sierici di creatinina sono più alti di oltre 2 volte rispetto al valore rilevato prima del trattamento o nel caso in cui il valore assoluto della creatinina sierica sia più alto di 4,0 mg/dL. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che riferiscono sintomi che possano indicare l'insorgenza di nefropatia acuta da acido urico, quali dolore al fianco, nausea o vomito, e misurare immediatamente i livelli sierici di creatinina. Il trattamento con Zurampic non deve essere ripreso senza un'altra spiegazione per le anomalie della creatinina sierica.

Malattia cardiovascolare preesistente

A causa di dati insufficienti, Zurampic non è raccomandato in pazienti con angina instabile, insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA), ipertensione non controllata o recente evento di infarto miocardico, ictus o trombosi venosa profonda negli ultimi 12 mesi. Nei pazienti con patologie cardiovascolari in condizioni stabili, il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato per ogni paziente su base continua, prendendo in considerazione il beneficio della riduzione dei livelli di urato rispetto a un potenziale aumento del rischio cardiaco (vedere paragrafo 4.8).

Attacchi acuti di gotta (riacutizzazioni della gotta)

Dopo l'inizio della terapia con Zurampic, possono verificarsi riacutizzazioni della gotta. Ciò è dovuto alla riduzione dei livelli sierici di acido urico, che determina la mobilitazione di urato dai depositi tissutali. Si raccomanda una profilassi contro le riacutizzazioni della gotta con colchicina o un FANS per almeno 5 mesi quando si inizia la terapia con Zurampic (vedere paragrafo 4.2).

Non vi è necessità di interrompere Zurampic in seguito a una riacutizzazione della gotta. La riacutizzazione della gotta deve essere gestita contemporaneamente in modo opportuno per il singolo paziente. Il trattamento continuo con Zurampic diminuisce la frequenza di riacutizzazioni della gotta.

Effetto del genotipo CYP2C9

I pazienti che sono notoriamente metabolizzatori lenti di CYP2C9 devono essere trattati con cautela, in quanto il potenziale rischio di effetti avversi correlati alla funzione renale può essere superiore (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Interazioni clinicamente significative con altri medicinali

Substrati di CYP3A4

Lesinurad è un induttore da debole a moderato di CYP3A (vedere paragrafo 4.5). Un effetto induttivo di lesinurad è atteso dopo 2-3 settimane di co-somministrazione continua con Zurampic.

Si raccomanda il monitoraggio addizionale dei livelli di lipidi e della pressione sanguigna nei pazienti che usano medicinali ipolipidemizzanti (come lovastatina o simvastatina) o antipertensivi (come amlodipina, felodipina o nisoldipina) che sono substrati sensibili del CYP3A, poiché la loro efficacia potrebbe essere ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Contraccettivi ormonali

I contraccettivi ormonali, incluse le forme orali, iniettabili, transdermiche e impiantabili, potrebbero risultare non affidabili in caso di co-somministrazione con Zurampic. Le donne in età fertile devono usare ulteriori metodi contraccettivi e non devono fare affidamento unicamente sulla contraccezione ormonale durante il trattamento con Zurampic (vedere paragrafo 4.5 e 4.6).

Pazienti molto anziani (≥ 75 anni)

L'esperienza clinica in pazienti di età pari o superiore a 75 anni è limitata. Si deve prestare cautela nel trattare questi pazienti con Zurampic.

Iperuricemia secondaria

Non sono stati condotti studi nei pazienti con iperuricemia secondaria (inclusi i soggetti sottoposti a trapianto d'organo).

Intolleranza al lattosio

Zurampic contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Salicilati

I salicilati a dosi superiori a 325 mg al giorno possono ridurre l'attività ipouricemizzante sierica di lesinurad e non devono essere co-somministrati con Zurampic. Una riduzione costante dei livelli sierici di acido urico è stata osservata nei pazienti trattati con basse dosi di acido acetilsalicilico negli studi clinici controllati verso placebo in associazione con allopurinolo o febuxostat. Non ci sono restrizioni per le dosi di salicilati pari o inferiori a 325 mg al giorno (ossia per la protezione cardiovascolare).

Diuretici tiazidici

Una riduzione costante dei livelli sierici di acido urico è stata osservata nei pazienti trattati con diuretici tiazidici negli studi clinici controllati verso placebo in associazione con allopurinolo o febuxostat.

Interazioni farmacocinetiche

Effetto di lesinurad su altri medicinali:

Substrati di CYP3A

L'induzione da lieve a moderata di CYP3A ad opera di lesinurad può ridurre le esposizioni plasmatiche di medicinali co-somministrati che sono substrati sensibili del CYP3A. In studi di interazione condotti in soggetti sani trattati con Zurampic e substrati di CYP3A, lesinurad ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di sildenafil e amlodipina. Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi che sono substrati sensibili di CYP3A possono interagire con lesinurad. Negli studi clinici pivotali, una

percentuale superiore di pazienti che usavano medicinali ipolipidemizzanti o antipertensivi, che erano substrati del CYP3A, ha richiesto una modifica dei medicinali assunti in concomitanza, quando sono stati trattati con Zurampic 200 mg in associazione con un inibitore della xantina ossidasi, in confronto ai soggetti trattati con il placebo in associazione con un inibitore della xantina ossidasi (rispettivamente 35% versus 28%). Deve essere presa in considerazione la possibilità di una ridotta efficacia dei farmaci concomitanti che sono substrati di CYP3A e la loro efficacia (ad es. pressione del sangue e livelli di colesterolo) deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Warfarin

In uno studio di interazione condotto in soggetti sani trattati con dosi multiple di Zurampic 400 mg e una dose singola di warfarin (25 mg), lesinurad ha determinato una diminuzione dell'esposizione di R-warfarin (l'enantiomero meno attivo) e non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di S-warfarin (l'enantiomero più attivo). In aggiunta, lesinurad ha portato a una riduzione del 6-8% del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina (PT). Deve essere eseguito il programma standard per il monitoraggio dell'INR e non sono necessarie altre azioni.

Contraccettivi ormonali

Lesinurad è un induttore da debole a moderato di CYP3A e pertanto può ridurre le concentrazioni plasmatiche di alcuni contraccettivi ormonali, riducendo in tale modo l'efficacia contraccettiva (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).

Substrati di CYP2B6

Sulla base di dati ottenuti da studi *in vitro*, lesinurad potrebbe essere un debole induttore di CYP2B6, ma questa interazione non è stata studiata in clinica. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio dei pazienti per un'eventuale riduzione dell'efficacia dei substrati di CYP2B6 (ad es. bupropione, efavirenz) quando co-somministrati con Zurampic.

In base a studi di interazione condotti in soggetti sani o pazienti con gotta, Zurampic non ha interazioni clinicamente significative con FANS (naprossene e indometacina), colchicina, repaglinide, tolbutamide, febuxostat o allopurinolo. Zurampic ha ridotto leggermente l'esposizione di ossipurinolo (un substrato di URAT1), il metabolita principale di allopurinolo; tuttavia, l'effetto di riduzione dell'acido urico della combinazione con allopurinolo è stato significativamente superiore rispetto a quello della monoterapia con i singoli principi attivi.

Effetto di altri medicinali su lesinurad:

Inibitori e induttori di CYP2C9

L'esposizione di lesinurad è superiore quando è co-somministrato con inibitori di CYP2C9. Fluconazolo, un inibitore moderato di CYP2C9, ha aumentato l'AUC (56%) e la C_{max} (38%) di lesinurad, nonché la quantità di lesinurad immodificato escreta nell'urina. Anche altri inibitori moderati di CYP2C9, fra cui amiodarone, dovrebbero influire in misura analoga sulla farmacocinetica di lesinurad. Pertanto, si raccomanda di usare Zurampic con cautela nei pazienti che assumono inibitori moderati di CYP2C9. Una riduzione dell'esposizione di lesinurad è attesa quando è co-somministrato con induttori di CYP2C9 (ad es. carbamazepina, un moderato induttore di CYP2C9). Monitorare una eventuale riduzione dell'efficacia quando Zurampic è co-somministrato con induttori di CYP2C9.

Rifampina

Rifampina, un inibitore di OATPs e un induttore moderato di CYP2C9, ha ridotto l'esposizione di lesinurad e ha diminuito leggermente la quantità di lesinurad immodificato escreta nell'urina, senza produrre alcun effetto clinicamente rilevante. Il mancato riscontro di un'interazione può essere dovuto alla combinazione dell'induzione di CYP2C9 e dell'inibizione di OATP1B1 e 1B3.

Inibitori dell'epossido idrossilasi

Gli inibitori dell'epossido idrossilasi microsomiale (mEH) (ad es. acido valproico, valpromide) possono interferire con il metabolismo di lesinurad. Zurampic non deve essere somministrato con inibitori di mEH.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di lesinurad in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Zurampic durante la gravidanza. Le donne in età fertile non devono contare solo su contraccettivi ormonali durante il trattamento con Zurampic (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di lesinurad nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Zurampic non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

L'effetto di lesinurad sulla fertilità negli esseri umani non è stato studiato. Nei ratti non è stato riscontrato alcun effetto di lesinurad sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lesinurad non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Zurampic 200 mg è stata valutata in studi clinici di Fase 3 di terapia combinata (compresi gli studi di estensione). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento con Zurampic 200 mg sono influenza, malattia da reflusso gastro-esofageo, cefalea e aumento del livello di creatinina nel sangue. Le reazioni avverse gravi di insufficienza renale, danno renale e nefrolitiasi, si sono manifestate come non comuni (meno di 1 caso in 100 pazienti) (vedere Tabella 1). Negli studi clinici, la maggior parte delle reazioni avverse sono state di entità lieve o moderata e si sono risolte durante il proseguimento della terapia con Zurampic. La reazione avversa più comune che ha causato l'interruzione del trattamento con Zurampic è stata l'aumento dei livelli ematici di creatinina (0,8%).

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

La Tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate in studi clinici condotti in pazienti trattati con Zurampic 200 mg una volta al giorno in associazione con un inibitore della xantina ossidasi, allopurinolo o febuxostat.

Tabella 1 Reazioni avverse secondo la classificazione per organi e sistemi e la frequenza

| Classificazione per organi e sistemi | Comune | Non comune | Raro |
|--|---|--|------------------|
| <i>Infezioni e infestazioni</i> | Influenza | | |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | | | Ipersensibilità* |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> | | Disidratazione | |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | Cefalea | | |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | Malattia da reflusso gastro-esofageo | | |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | | Insufficienza renale** Danno renale Nefrolitiasi | |
| <i>Esami diagnostici</i> | Aumento dei livelli ematici di creatinina | | |

* Fotodermatosi, reazione di fotosensibilità, dermatite allergica, prurito e orticaria.

** Inclusi i *preferred terms*: insufficienza renale, insufficienza renale cronica e insufficienza renale acuta.

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Eventi renali

Zurampic causa un aumento dell'escrezione renale di acido urico, che può determinare incrementi temporanei dei livelli sierici di creatinina, reazioni avverse correlate alla funzione renale e calcoli renali. Sebbene siano state studiate altre dosi, la dose raccomandata di Zurampic è 200 mg una volta al giorno in associazione con un inibitore della xantina ossidasi.

In tre studi clinici controllati verso placebo della durata di 12 mesi condotti con Zurampic in associazione con un inibitore della xantina ossidasi versus la monoterapia con un inibitore della xantina ossidasi (placebo), sono stati riportati incrementi dei livelli sierici di creatinina tra 1,5 volte e 2 volte superiori rispetto al basale nel 3,9% dei pazienti in trattamento con Zurampic 200 mg, nel 10,0% dei pazienti in trattamento con Zurampic 400 mg nel 2,3% dei pazienti trattati con placebo; sono stati riportati incrementi dei livelli sierici di creatinina 2 volte o più rispetto al basale nell'1,8% dei pazienti in terapia con Zurampic 200 mg, nel 6,7% dei pazienti con Zurampic 400 mg e nello 0% con placebo. Questi aumenti dei livelli sierici di creatinina sono generalmente scomparsi, la maggior parte senza alcuna interruzione del trattamento. Sono state riportate reazioni avverse correlate alla funzione renale nei pazienti trattati con Zurampic 200 mg (5,7%) e Zurampic 400 mg (11,8%), rispetto al placebo (4,5%), che hanno causato l'interruzione del trattamento rispettivamente nell'1,2%, 3,3% e 1% (vedere paragrafo 4.4). La reazione avversa correlata alla funzione renale più frequente è stata l'incremento dei livelli ematici di creatinina (4,3% con Zurampic 200 mg e 7,8% con Zurampic 400 mg rispetto a 2,3% con placebo). Nei pazienti con danno renale moderato, l'incidenza delle reazioni avverse correlate alla funzione renale è risultata simile in tutti i gruppi di trattamento: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) e placebo (13,3%). Sono state riportate reazioni avverse gravi correlate alla funzione renale (ad es. insufficienza renale acuta e danno renale) nei pazienti trattati con 400 mg di lesinurad (1%) e il placebo (0,4%) e in nessun paziente in terapia con 200 mg di lesinurad. Includendo gli studi di estensione a lungo termine sulla terapia combinata, le incidenze delle

reazioni avverse gravi correlate alla funzione renale (compresa l'insufficienza renale acuta) per 100 pazienti-anni di esposizione erano pari rispettivamente a 0,4 e 1,4 per Zurampic 200 mg e Zurampic 400 mg in associazione con un inibitore della xantina ossidasi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Dati ricavati da studi di estensione a lungo termine fino a 24 mesi hanno rivelato un profilo di sicurezza renale paragonabile a quello osservato negli studi controllati verso placebo.

In uno studio sulla monoterapia con Zurampic della durata di 6 mesi, in doppio cieco e controllato verso placebo, sono state riportate reazioni avverse correlate alla funzione renale e reazioni avverse gravi correlate alla funzione renale (compresa l'insufficienza renale acuta) rispettivamente nel 17,8% e 4,7% dei pazienti sottoposti a monoterapia con Zurampic 400 mg e in nessun paziente che ha ricevuto il placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Tra le reazioni avverse gravi correlate alla funzione renale: insufficienza renale, insufficienza renale acuta e danno renale sono stati riportati rispettivamente nell'1,9%, 1,9% e 0,9% dei pazienti trattati con 400 mg di lesinurad in monoterapia e in nessun paziente che ha ricevuto il placebo.

Poiché l'incidenza delle reazioni avverse severe correlate alla funzione renale era aumentata con la monoterapia rispetto alla terapia in associazione con inibitore della xantina ossidasi, Zurampic non deve essere usato in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

I pazienti con una storia di calcoli renali hanno potuto partecipare agli studi di 12 mesi sull'uso di Zurampic in associazione con un inibitore della xantina ossidasi. In questi studi, sono state riportate reazioni avverse correlate ai calcoli renali (la più frequente è stata la nefrolitiasi) nei pazienti trattati con Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) e il placebo (1,7%).

Sicurezza cardiovascolare

Negli studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo sulla terapia di combinazione, l'incidenza dei pazienti con Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) per 100 pazienti-anni di esposizione è stata: 0,71 (95% IC 0,23; 2,21) per placebo, 0,96 (95% IC 0,36; 2,57) per Zurampic 200 mg e 1,94 (95% IC 0,97; 3,87) per Zurampic 400 mg, quando usati in associazione con un inibitore della xantina ossidasi. Non è stata stabilita una relazione causale con Zurampic. Tutti i pazienti che hanno avuto un Evento Avverso Cardiovascolare Maggiore con Zurampic 200 mg avevano anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, ictus o infarto miocardico. Un'analisi *post-hoc* in un sottogruppo di pazienti con un elevato rischio cardiovascolare al basale (definito da attacco ischemico transitorio, angina pectoris, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, patologie vascolari periferiche e/o ictus) ha mostrato che l'incidenza di Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori era di 1/52 per placebo e 4/53 per Zurampic 200 mg quando usato in associazione con un inibitore della xantina ossidasi.

Ipersensibilità

Rari casi di ipersensibilità (fotodermatosi, reazione di fotosensibilità, dermatite allergica, prurito e orticaria) sono stati riportati con lesinurad durante lo sviluppo clinico. Nessuno di questi casi è stato grave o ha richiesto il ricovero in ospedale.

Altre popolazioni speciali

Pazienti con danno renale

Non sono state osservate differenze complessive nel profilo di sicurezza di Zurampic in pazienti con danno renale lieve o moderato (eCrCL pari a 30-89 mL/min) rispetto a pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio e i sintomi di sovradosaggio non sono definiti. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere gestiti tramite un trattamento sintomatico e una terapia di sostegno che comprenda un'idratazione adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antigottosi, preparati che aumentano l'escrezione di acido urico.
codice ATC: M04AB05

Meccanismo d'azione

Lesinurad è un inibitore selettivo del riassorbimento di acido urico che inibisce il trasportatore di acido urico URAT1. URAT1 è responsabile della maggior parte del riassorbimento dal lume tubulare renale dell'acido urico filtrato. Inibendo URAT1, lesinurad aumenta l'escrezione di acido urico e diminuisce in tale modo i livelli sierici di acido urico (sUA). Lesinurad inibisce anche OAT4, un trasportatore di acido urico coinvolto nell'iperuricemia indotta da diuretici.

Lesinurad, quando è impiegato in associazione con un inibitore della xantina ossidasi, aumenta l'escrezione di acido urico e riduce la produzione di acido urico, determinando una diminuzione maggiore di sUA. Lesinurad deve essere usato soltanto in associazione con un inibitore della xantina ossidasi perché la combinazione riduce la quantità di acido urico disponibile per l'escrezione e riduce il rischio di eventi correlati alla funzione renale.

Effetti farmacodinamici

Effetti sui livelli sierici di acido urico e sull'escrezione urinaria di acido urico

In soggetti sani, lesinurad 200 mg ha diminuito i livelli di sUA e aumentato la clearance renale e l'escrezione frazionata di acido urico. Le riduzioni medie di sUA in seguito alla somministrazione di Zurampic 200 mg da solo sono state circa 46% e 26% a 6 ore e a 24 ore dopo la dose, rispettivamente. Quando Zurampic 200 mg è stato somministrato in aggiunta a un inibitore della xantina ossidasi (ad es. febuxostat), un'ulteriore riduzione del 25% e del 19% dei livelli di sUA è stata osservata rispettivamente a 6 ore e 24 ore dopo la dose.

Effetto sulla ripolarizzazione cardiaca

In soggetti sani, lesinurad fino 1.600 mg non ha dimostrato effetti sui parametri dell'ECG (incluso l'intervallo QTc).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Zurampic 200 mg e 400 mg una volta al giorno è stata studiata in 3 studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo, in 1.537 pazienti adulti (13% di questi pazienti erano anziani, età ≥ 65 anni) con iperuricemia e gotta, in associazione con un inibitore della xantina ossidasi, allopurinolo (CLEAR1 e CLEAR2) o febuxostat (CRYSTAL). Tutti gli studi sono durati 12 mesi e i pazienti hanno ricevuto la profilassi per le riacutizzazioni della gotta con colchicina o FANS durante i primi 5 mesi di trattamento con lesinurad.

In base a questi studi, si raccomanda l'impiego di Zurampic soltanto a una dose pari a 200 mg una volta al giorno in associazione con un inibitore della xantina ossidasi (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Zurampic impiegato in aggiunta ad allopurinolo nei soggetti con una risposta inadeguata

Negli studi CLEAR1 e CLEAR2 sono stati reclutati pazienti con gotta che erano in terapia con una dose fissa di allopurinolo pari almeno a 300 mg (o 200 mg in caso di danno renale moderato), avevano livelli sierici di acido urico superiori a 6,5 mg/dL e hanno riferito almeno 2 riacutizzazioni di gotta nei 12 mesi precedenti. In entrambi gli studi, il 61% dei pazienti aveva un danno renale lieve o moderato e

il 19% aveva tofi al basale. I soggetti hanno proseguito il trattamento con la loro dose di allopurinolo e sono stati randomizzati 1:1:1 per ricevere Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg o il placebo una volta al giorno.

L'endpoint di efficacia primaria in CLEAR1 e CLEAR2 era la percentuale di pazienti che raggiungevano un livello sierico target di acido urico inferiore a 6 mg/dL entro il 6° Mese. In entrambi gli studi, un numero significativamente più alto di pazienti trattati con Zurampic 200 mg in associazione con allopurinolo ha ottenuto il livello sierico target di acido urico inferiore a 6 mg/dL entro il 6° Mese ed entro il 12° Mese, in confronto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo in associazione con allopurinolo (vedere Tabella 2).

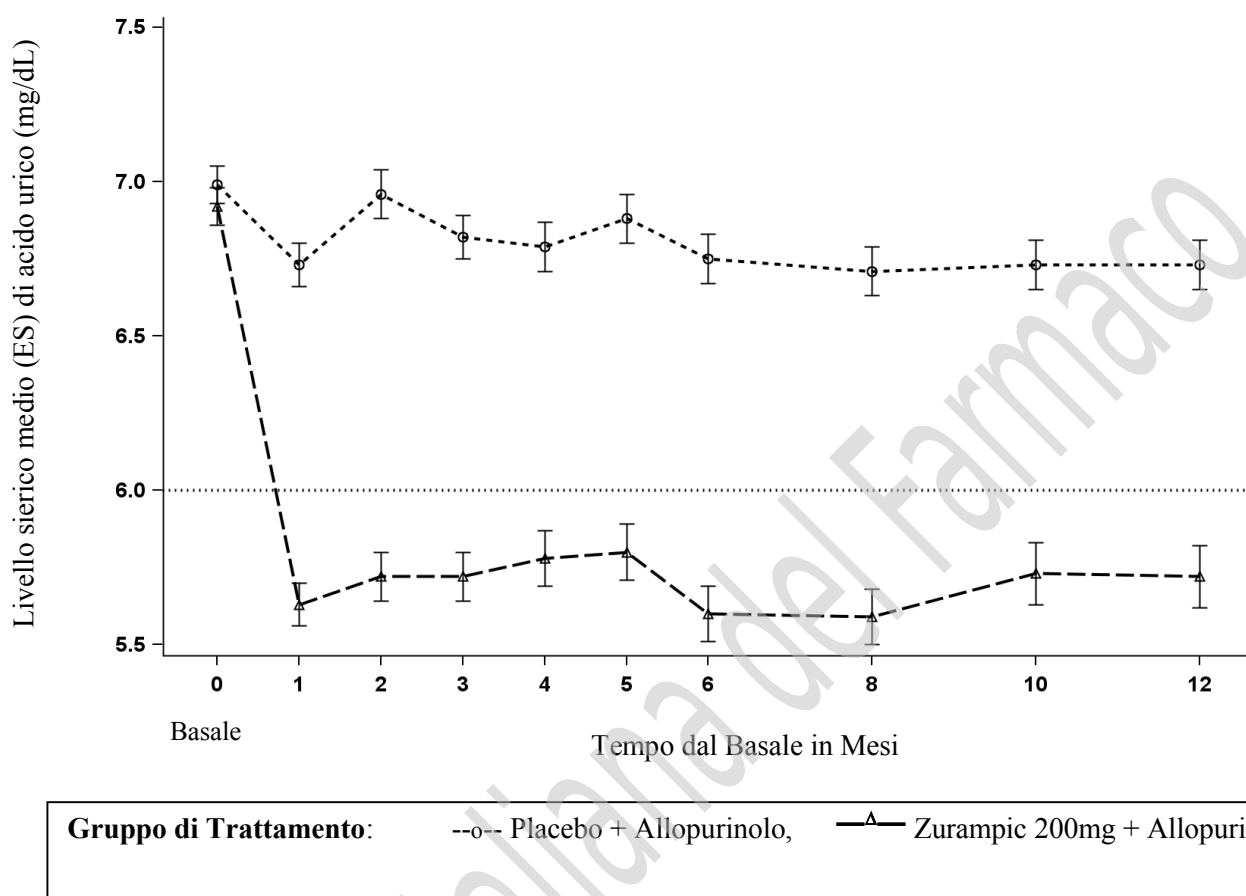
La stabilità della risposta prolungata è stata dimostrata da una percentuale superiore di pazienti trattati con Zurampic 200 mg in associazione con allopurinolo che hanno ottenuto il livello sierico target di acido urico ad ogni visita per 3 mesi consecutivi (Mesi 4, 5 e 6), in confronto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo in associazione con allopurinolo (vedere Tabella 2).

Tabella 2 Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i livelli sierici target di acido urico (<6 mg/dL) con Zurampic in associazione con allopurinolo – Dati accorpati dagli studi CLEAR1 e CLEAR2

| Rilevazione temporale | Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il livello sierico target di acido urico (<6,0 mg/dL) N (%) | | Differenza di percentuale (IC al 95%) |
|-----------------------|--|--|--|
| | Placebo + allopurinolo N=407 | Zurampic 200 mg + allopurinolo N=405 | Zurampic 200 mg vs. placebo |
| Mesi 4, 5, 6 | 48 (12%) | 155 (38%) | 0,26 (0,21 ; 0,32) |
| Mese 6 | 104 (26%) | 222 (55%) | 0,29 (0,23 ; 0,36) |
| Mese 12 | 105 (26%) | 203 (50%) | 0,24 (0,18 ; 0,31) |

Quando Zurampic è stato aggiunto ad allopurinolo, ha causato una riduzione immediata dei livelli sierici medi di acido urico, rispetto al placebo, che si è mantenuta nel lungo termine nei pazienti che hanno continuato il trattamento (vedere figura 1).

Figura 1 Livelli sierici medi di acido urico negli studi clinici accorpati sull'uso di Zurampic in associazione con allopurinolo in pazienti con una risposta inadeguata (sUA ≥ 6 mg/dL) ad allopurinolo da solo



In ciascuno studio, una percentuale più alta di pazienti trattati con Zurampic 200 mg in associazione con allopurinolo, in confronto al placebo in associazione con allopurinolo, ha raggiunto un livello sierico di acido urico inferiore a 5 mg/dL entro il 6° Mese (CLEAR1: 29% versus 10%; CLEAR2: 35% versus 5%).

Zurampic in associazione con febuxostat nella gotta tofacea

Lo studio CRYSTAL ha reclutato pazienti affetti da gotta con tofi misurabili. I pazienti ricevevano 80 mg di febuxostat una volta al giorno per 3 settimane e successivamente sono stati randomizzati 1:1:1 al trattamento con dosi monogiornaliere di Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg o placebo in associazione con febuxostat. Il 66% dei pazienti aveva danno renale lieve o moderato. Il 50% dei soggetti aveva un sUA basale $\geq 5,0$ mg/dL dopo 3 settimane di monoterapia con febuxostat.

Quando Zurampic è stato aggiunto a febuxostat, ha causato una riduzione immediata dei livelli sierici medi di acido urico, rispetto al placebo, che si è mantenuta nel lungo termine nei pazienti che hanno continuato il trattamento.

Nel sottogruppo dei pazienti con un sUA basale $\geq 5,0$ mg/dL, dopo 3 settimane di terapia con febuxostat, è stata raggiunta una differenza significativa a tutte le visite dello studio per Zurampic 200 mg in associazione con febuxostat, in confronto al placebo in associazione con febuxostat (vedere Tabella 3).

Tabella 3 Percentuale di pazienti con sUA basale $\geq 5,0$ mg/dL che raggiungono livelli sierici target di acido urico ($< 5,0$ mg/dL) con Zurampic in associazione con febuxostat

| | Percentuale di pazienti che hanno raggiunto un livello sierico target di acido urico ($< 5,0$ mg/dL) N (%) | | Differenza di percentuale (IC al 95%) |
|-----------------------|--|--|---------------------------------------|
| Rilevazione temporale | Placebo + febuxostat 80 mg N=51 | Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59 | Zurampic 200 mg vs. placebo |
| Mesi 4, 5, 6 | 6 (12%) | 23 (39%) | 0,27 (0,12 ; 0,42) |
| Mese 6 | 12 (24%) | 26 (44%) | 0,21 (0,03 ; 0,38) |
| Mese 12 | 12 (24%) | 27 (46%) | 0,22 (0,05 ; 0,39) |

Endpoint primario nei pazienti con danno renale

In linea con la popolazione totale, la percentuale di pazienti con danno renale da lieve a moderato (eCrCL 30-89 mL/min) che ha raggiunto i livelli di acido urico *target* a 6 mesi è stata del 56% per Zurampic 200 mg rispetto al 29% per placebo quando aggiunto ad allopurinolo, e del 40% per Zurampic 200 mg rispetto al 26% per placebo quando aggiunto a febuxostat in pazienti con sUA basale $\geq 5,0$ mg/dL.

Esiti clinici – riacutizzazioni della gotta che hanno richiesto trattamento

I tassi di riacutizzazione della gotta che ha richiesto un trattamento erano bassi e paragonabili a quelli rilevati con il placebo nel corso degli ultimi 6 mesi degli studi clinici randomizzati (dopo l'interruzione della profilassi contro le riacutizzazioni della gotta), con punteggi mediani pari a zero. Negli studi di estensione a lungo termine non controllati, i tassi di riacutizzazione della gotta che ha richiesto un trattamento si sono ulteriormente ridotti nel 60% dei soggetti che sono entrati negli studi di estensione e hanno continuato il trattamento con Zurampic 200 mg in associazione con allopurinolo o febuxostat per un altro anno di trattamento.

Esiti clinici – risoluzione e riduzione dei tofi

Nello studio CRYSTAL, la percentuale dei soggetti che hanno manifestato una completa risoluzione (definita come una risoluzione del 100% di almeno un tofo bersaglio e nessun singolo tofo che ha mostrato una progressione) di ≥ 1 tofo bersaglio era superiore nel gruppo trattato con Zurampic 200 mg in associazione con febuxostat, in confronto al placebo in associazione con febuxostat, benché la differenza non fosse statisticamente differente (26% in confronto a 21%). Dopo trattamento continuativo fino a 24 mesi con Zurampic 200 mg in associazione con febuxostat, la percentuale di soggetti che hanno manifestato la risoluzione completa di almeno un tofo bersaglio è aumentata al 53% dei soggetti.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zurampic in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento e la prevenzione dell'iperuricemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di lesinurad è pari approssimativamente al 100%. Lesinurad è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. In seguito all'assunzione di una singola dose orale di

lesinurad a stomaco pieno o a digiuno, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono state raggiunte entro 1-4 ore. Le esposizioni (C_{max} e AUC) di lesinurad sono aumentate in misura proporzionale con dosi singole di lesinurad da 5 a 1200 mg. A stomaco pieno, dopo la somministrazione di una dose singola di lesinurad 200 mg, le medie geometriche della C_{max} e dell'AUC di lesinurad erano pari a 6 µg/mL e 29 µg/ora/mL, rispettivamente. Non c'è stata una influenza apparente del contenuto di grassi nel pasto sulla farmacocinetica di lesinurad. Negli studi clinici, Zurampic è stato somministrato in concomitanza dei pasti perché l'abbassamento dei livelli sierici di acido urico è risultato migliore a stomaco pieno.

Zurampic è somministrato come miscela 50:50 di atropisomeri di lesinurad. Il rapporto di atropisomero 1 e atropisomero 2 AUC(0-24) era 44:56 perché l'atropisomero 1 è sottoposto a un metabolismo più esteso rispetto all'atropisomero 2 determinando una minore esposizione plasmatica di atropisomero 1 rispetto all'atropisomero 2.

Distribuzione

Lesinurad è ampiamente legato alle proteine plasmatiche (più del 98%), principalmente all'albumina. Il legame con le proteine plasmatiche non è alterato significativamente nei pazienti con danno renale o con compromissione epatica. Il volume medio di distribuzione di lesinurad allo stato stazionario era approssimativamente 20 L in seguito a somministrazione endovenosa. I rapporti medi plasma-sangue dell'AUC e della C_{max} di lesinurad erano approssimativamente 1,8, indicando che la radioattività era ampiamente contenuta nello spazio plasmatico e non era penetrata né si era distribuita in modo esteso nei globuli rossi.

Biotrasformazione

Lesinurad subisce metabolismo ossidativo principalmente attraverso il citocromo P450 (CYP) 2C9 producendo il metabolita intermedio M3c (non rilevato *in vivo*) ed è successivamente metabolizzato dal mEH nel metabolita M4; vi è un contributo minimo da parte di CYP1A1, CYP2C19 e CYP3A al metabolismo di lesinurad. L'atropisomero 1 è metabolizzato estensivamente dal CYP2C9 mentre l'atropisomero 2 è metabolizzato minimamente sia dal CYP2C9 e CYP3A4. Non è chiaro se le esposizioni plasmatiche ai metaboliti siano minime. Non è noto se i metaboliti contribuiscano agli effetti ipouricemizzanti di lesinurad.

Eliminazione

La clearance renale è 25,6 mL/min (CV=56%). Lesinurad ha un legame elevato con le proteine e la clearance renale è alta (in confronto al tasso tipico di filtrazione glomerulare nell'uomo), indicando che la secrezione attiva svolge un ruolo importante nell'escrezione renale di lesinurad. Entro 7 giorni dalla somministrazione di una dose singola di lesinurad radiomarcato, il 63% della dose radioattiva somministrata è stato ritrovato nell'urina e il 32% della dose radioattiva somministrata è stato ritrovato nelle feci. La maggior parte della radioattività rintracciata nell'urina (>60% della dose) è stata rilevata nel corso delle prime 24 ore. Lesinurad immodificato nell'urina rappresentava approssimativamente il 30% della dose. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di lesinurad è risultato pari circa a 5 ore in seguito alla somministrazione di una dose singola. Lesinurad non si accumula dopo la somministrazione di dosi multiple.

Linearità/Non linearità

In seguito alla somministrazione di dosi multiple di Zurampic una volta al giorno, non sono state riscontrate alterazioni tempo-dipendenti delle proprietà farmacocinetiche e la proporzionalità della dose è stata mantenuta.

Valutazione *in vitro* delle interazioni

Lesinurad è metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e da mEH, e in misura minore da CYP1A1, CYP2C19 e CYP3A. *In vitro*, lesinurad è un inibitore di CYP2C8 ma non di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e mEH. In aggiunta, *in vitro* lesinurad è un induttore di CYP2B6 e CYP3A mediante CAR/PXR. *In vivo*, lesinurad non è né un inibitore né un induttore di CYP2C9 e 2C8 ma è un induttore da lieve a moderato di CYP3A. CYP2B6 non è stato studiato *in vivo*.

Lesinurad è un substrato di OATP1B1, OAT1, OAT3 e OCT1. *In vitro*, lesinurad è un di inibitore di OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 e OCT1 a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti. Tuttavia, l'attività *in vivo* di OATP1B1, OAT1, OAT3 e OCT1 non era influenzata da lesinurad. Lesinurad non è un inibitore *in vitro* della glicoproteina-P, di BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 e MATE2-K.

Popolazioni speciali

Danno renale

L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati clinici raccolti in pazienti con gotta trattati fino a 12 mesi ha stimato aumenti dell'esposizione di lesinurad pari circa al 12%, 31% e 65% nei pazienti affetti rispettivamente da danno renale lieve, moderato e grave, in confronto a quelli con una funzione renale normale.

In seguito alla somministrazione di una dose singola di lesinurad in soggetti con danno renale, in confronto a quelli con una funzione renale normale, la C_{max} e l'AUC di lesinurad erano rispettivamente 36% e 30% più alte (200 mg) nei pazienti con danno renale lieve (eCrCL da 60 a 89 mL/min), 20% e 73% più alte (200 mg) e 3% e 50% più alte (400 mg) nei pazienti con danno renale moderato (eCrCL da 30 a 59 mL/min), e 13% più alta e 113% più alta (400 mg) nei pazienti con danno renale grave (eCrCL <30 mL/min).

Compromissione epatica

In seguito alla somministrazione di una dose singola di lesinurad pari a 400 mg in pazienti con compromissione epatica lieve (classe di Child-Pugh A) o moderata (classe di Child-Pugh B), la C_{max} di lesinurad era paragonabile e l'AUC di lesinurad era rispettivamente 7% e 33% più alta in confronto ai soggetti con una funzione epatica normale. Non è stata acquisita alcuna esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica grave (classe di Child-Pugh C).

Metabolizzatori lenti di CYP2C9

Circa metà di una dose orale di lesinurad è metabolizzata attraverso il CYP2C9. L'effetto del genotipo CYP2C9 sul profilo farmacocinetico di lesinurad è stato studiato in 8 soggetti sani e in 59 pazienti affetti da gotta, in seguito a somministrazione giornaliera di lesinurad da 200 mg a 600 mg, in assenza o in presenza di un inibitore della xantina ossidasi. Alla dose di 400 mg, in confronto ai metabolizzatori veloci di CYP2C9 [CYP2C9 *1/*1 (N=41)], sono state osservate esposizioni superiori di lesinurad nei metabolizzatori intermedi di CYP2C9 [CYP2C9 *1/*3 (N=4), aumento del 22% circa dell'AUC] e nei metabolizzatori lenti di CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 (N=1), aumento dell'111% circa dell'AUC], unitamente a un'escrezione renale superiore di lesinurad. Tuttavia, i singoli valori rientravano perfettamente nel range osservato nei soggetti metabolizzatori veloci.

I pazienti che sono noti o sospetti metabolizzatori lenti di CYP2C9 sulla base di storia precedente o esperienza con altri substrati di CYP2C9 devono usare Zurampic con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età, il sesso, la razza e l'etnia non hanno un effetto clinicamente significativo sul profilo farmacocinetico di lesinurad. Sulla base di simulazioni effettuate utilizzando modelli farmacocinetici, è atteso che i pazienti con danno renale moderato e ridotta attività di CYP2C9 (co-somministrazione di un inibitore di CYP2C9 o metabolizzatori lenti di CYP2C9) abbiano un aumento dell'AUC di circa il 200% rispetto ai pazienti con funzione renale normale e attività di CYP2C9 non compromessa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

ipromellosa
cellulosa microcristallina
lattosio monoidrato
crospovidone di tipo A
magnesio stearato

Rivestimento della compressa

ipromellosa
biossido di titanio
triacetina
indaco carminio
Blu Brillante FCF

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente (PVC/PVDC/Alluminio) di 10 o 14 (blister calendarizzato) compresse.
Confezioni da 10, 28, 30, 98 in blister non perforati.
Confezione da 100 x 1 compressa rivestita con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1080/001 10 compresse rivestite con film
EU/1/15/1080/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/15/1080/003 30 compresse rivestite con film
EU/1/15/1080/004 98 compresse rivestite con film
EU/1/15/1080/005 100x1 compresse rivestite con film (monodose)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG/MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Obbligo di condurre misure post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| Descrizione | Termine |
|---|---------|
| Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di valutare il rischio cardiovascolare associato all'esposizione a lesinurad, principalmente in pazienti con anamnesi di patologie cardiovascolari, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e inviare i risultati di uno studio prospettico osservazionale sulla base di un protocollo concordato. | 2Q 2019 |