

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zurampic 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lesinurad.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 52,92 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido de color azul, ovalado, de 5,7 x 12,9 mm.

Los comprimidos están grabados con “LES200” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zurampic, en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante de la hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado las concentraciones séricas de ácido úrico deseadas con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Zurampic es de 200 mg una vez al día por la mañana. Ésta es también la dosis máxima (ver sección 4.4).

Los comprimidos de Zurampic se deben administrar de forma conjunta y al mismo tiempo que la dosis matutina de un inhibidor de la xantina oxidasa, es decir, alopurinol o febuxostat. La dosis mínima recomendada de alopurinol es de 300 mg, o 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [CrCL] de 30-59 ml/min). En caso de que se interrumpa el tratamiento con el inhibidor de la xantina oxidasa, se debe también interrumpir el tratamiento con Zurampic.

Se debe informar a los pacientes de que el incumplimiento de estas instrucciones podría aumentar el riesgo de acontecimientos renales (ver sección 4.4).

Se debe indicar a los pacientes que permanezcan bien hidratados (p.ej., 2 litros de líquido al día).

El nivel sérico de ácido úrico deseado es de menos de 6 mg/dl (360 μ mol/l). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es de menos de 5 mg/dl (300 μ mol/l). Puede volver a analizarse el ácido úrico en suero a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento con Zurampic.

Al principio del tratamiento se recomienda la profilaxis de las crisis gotosas con colchicina o con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) durante 5 meses como mínimo (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2); no obstante, los pacientes de edad más avanzada son más propensos a una disminución de la función renal (ver las recomendaciones posológicas en caso de insuficiencia renal).

La experiencia en pacientes de edad muy avanzada (>75 años) es limitada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se debe iniciar tratamiento con Zurampic en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 ml/min), enfermedad renal terminal o en pacientes en diálisis (ver las secciones 4.3 y 4.4). Dado su mecanismo de acción, lesinurad podría no ser eficaz en estos pacientes (ver sección 5.1). No se debe iniciar tratamiento con Zurampic en receptores de trasplante de riñón.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl de 30-89 ml/min) (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Se debe usar Zurampic con precaución en pacientes con un CrCl de 30 a menos de 45 ml/min (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). Zurampic no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de Zurampic en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Zurampic se debe tomar por la mañana con alimentos y agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con síndrome de lisis tumoral o síndrome de Lesch-Nyhan.

Insuficiencia renal grave (CrCl por debajo de 30 ml/min), insuficiencia renal terminal, receptores de trasplante de riñón o pacientes en diálisis (ver sección 4.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acontecimientos renales

El tratamiento con lesinurad 200 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa se asoció a una incidencia mayor de elevaciones de la creatinina sérica, que se relacionan con un aumento de la excreción renal de ácido úrico. Tras el inicio del tratamiento con Zurampic pueden aparecer reacciones adversas relacionadas con la función renal (ver sección 4.8). Se observó una incidencia mayor de elevaciones de la creatinina sérica y reacciones adversas relacionadas con la función renal, entre ellas

reacciones graves, cuando se administró tratamiento con Zurampic 400 mg en monoterapia o en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, observándose la mayor incidencia cuando Zurampic se administró en monoterapia. Zurampic no se debe utilizar en monoterapia ni se deben superar las dosis recomendadas.

La experiencia con Zurampic en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (eCrCl) inferior a 45 ml/min es limitada; por lo tanto, Zurampic se debe usar con precaución en pacientes con un CrCl entre 30 ml/min y menos de 45 ml/min.

Antes de iniciar el tratamiento con Zurampic se debe evaluar la función renal y posteriormente monitorizarla periódicamente, p. ej., 4 veces al año, basándose en consideraciones clínicas, como la función renal basal, depleción de volumen, enfermedad concurrente o medicamentos concomitantes. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con elevaciones de la creatinina sérica hasta más de 1,5 veces el valor anterior al tratamiento.

En caso de elevación de la creatinina hasta más del doble de su valor anterior al tratamiento o de un valor absoluto de creatinina sérica por encima de 4,0 mg/dl, se debe interrumpir el tratamiento con Zurampic. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que refieran síntomas que pudieran indicar nefropatía aguda por ácido úrico, como dolor de costado, náuseas o vómitos, y determinar rápidamente la creatinina sérica. No se debe reinstaurar Zurampic si no se encuentra otra explicación para estas anomalías de la creatinina sérica.

Enfermedad cardiovascular preexistente

Zurampic no está recomendado en pacientes con angina inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), hipertensión no controlada o con un episodio reciente de infarto de miocardio, ictus o trombosis venosa profunda en los últimos 12 meses, debido a que los datos de los que se dispone son insuficientes. En pacientes cardiovasculares con una condición estable, se debe evaluar regularmente la relación beneficio/riesgo de cada paciente, teniendo en cuenta los beneficios de reducir la concentración de urato frente al posible aumento del riesgo cardíaco (ver sección 4.8).

Crisis agudas de gota (exacerbaciones de la gota)

Tras el inicio del tratamiento con Zurampic, se podrían producir exacerbaciones de la gota. Esto es debido a la reducción de los niveles séricos de ácido úrico, lo que provoca la movilización de urato de sus depósitos tisulares. Al iniciar el tratamiento con Zurampic se recomienda la profilaxis de las crisis de gota con colchicina o un AINE durante 5 meses como mínimo (ver sección 4.2).

No es necesario interrumpir el tratamiento con Zurampic ante una crisis de gota. Ésta se debe tratar simultáneamente del modo más adecuado para cada paciente. El tratamiento continuado con Zurampic reduce la frecuencia de las crisis de gota.

Efecto del genotipo CYP2C9

Se tratará con precaución a los pacientes que se sabe que son metabolizadores pobres del CYP2C9, ya que puede aumentar el posible riesgo de efectos adversos renales (ver las secciones 4.8 y 5.2).

Interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos

Sustratos del CYP3A

Lesinurad es un inductor leve a moderado del CYP3A (ver sección 4.5). Cabe esperar un efecto de inducción de lesinurad después de 2 ó 3 semanas de administración conjunta continua de Zurampic. Se recomienda un control adicional de los lípidos y la presión arterial en pacientes que usan hipolipemiantes que son sustratos sensibles del CYP3A (como lovastatina o simvastatina) o medicamentos antihipertensivos (como amlodipino, felodipino o nisoldipino), ya que su eficacia se puede ver reducida (ver sección 4.5).

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales, ya sean orales, inyectables, transdérmicos o implantables, pueden no ser fiables cuando se administran de forma conjunta con Zurampic. Las pacientes mujeres en edad fértil deben utilizar otros métodos anticonceptivos y no se deben fiar de los anticonceptivos hormonales solos cuando toman Zurampic (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años)

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años en adelante es escasa. Hay que tener precaución cuando se trata a estos pacientes con Zurampic.

Hiperuricemia secundaria

No se han realizado estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluidos los receptores de trasplantes de órganos).

Intolerancia a la lactosa

Zurampic contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Salicilatos

Los salicilatos en dosis superiores a 325 mg al día pueden disminuir la actividad hipouricemiante sérica de lesinurad, no debiendo administrarse de forma conjunta con Zurampic. Se observó una disminución sistemática del ácido úrico en pacientes que estaban recibiendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico en estudios controlados con placebo en combinación con alopurinol o febuxostat. No hay restricciones en el caso de dosis de salicilatos de 325 mg o menos al día (p.ej., en protección cardiovascular).

Diuréticos tiazídicos

Se observó una reducción sistemática del ácido úrico sérico en pacientes que estaban recibiendo diuréticos tiazídicos en estudios clínicos controlados con placebo en combinación con alopurinol o febuxostat.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de lesinurad sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A

La inducción de débil a moderada del CYP3A por lesinurad podría reducir las exposiciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos sensibles al CYP3A. En estudios de interacción realizados en sujetos sanos con Zurampic y sustratos del CYP3A, lesinurad redujo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y amlodipino. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son sustratos sensibles al CYP3A pueden interactuar con lesinurad. En los ensayos clínicos pivotales, el porcentaje de pacientes que estaban en tratamiento con medicamentos

hipolipemiantes o antihipertensivos que eran sustratos del CYP3A y que precisaron un cambio en los medicamentos concomitantes, fue mayor cuando recibieron tratamiento con Zurampic 200 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, que con placebo en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa (35% frente al 28%, respectivamente). Se debe valorar la posibilidad de una disminución de la eficacia de los medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP3A y en consecuencia se debe vigilar su eficacia (p.ej., midiendo la presión arterial y los niveles de colesterol) (ver sección 4.4).

Warfarina

En un estudio de interacción realizado en sujetos sanos con varias dosis de Zurampic 400 mg y con una dosis única de warfarina (25 mg), lesinurad produjo una disminución de la exposición de *R*-warfarina (el enantiómero menos activo) y no tuvo ningún efecto sobre la exposición de *S*-warfarina (el enantiómero más activo). Además, lesinurad provocó una disminución del Cociente Internacional Normalizado (INR) y el Tiempo de Protrombina (TP) del 6-8%. Se debe aplicar un calendario estándar de monitorización de INR y no se requieren acciones adicionales.

Anticonceptivos hormonales

Lesinurad es un inductor de débil a moderado del CYP3A y, por tanto, puede reducir las concentraciones plasmáticas de algunos anticonceptivos hormonales disminuyendo, por consiguiente, su eficacia anticonceptiva (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Sustratos del CYP2B6

Según los datos *in vitro*, lesinurad puede ser un inductor débil del CYP2B6, pero esta interacción no se ha estudiado clínicamente. Por lo tanto, se recomienda monitorizar a los pacientes sobre una reducción de la eficacia de los sustratos del CYP2B6 (p.ej., bupropion, efavirenz) cuando se administra conjuntamente con Zurampic.

Según los estudios de interacción realizados en sujetos sanos o en pacientes con gota, Zurampic no tiene interacciones clínicamente significativas con los AINE (naproxeno e indometacina), colchicina, repaglinida, tolbutamida, febuxostat o alopurinol. Zurampic disminuyó ligeramente la exposición del oxipurinol (un sustrato del URAT1), el principal metabolito del alopurinol; sin embargo, el efecto hipouricemiante de la combinación con alopurinol fue significativamente mayor que el de cualquier otro medicamento en monoterapia.

Efecto de otros medicamentos sobre lesinurad

Inhibidores e inductores del CYP2C9

La exposición a lesinurad aumenta cuando se administra al mismo tiempo con inhibidores del CYP2C9. Fluconazol, un inhibidor moderado del CYP2C9, aumentó el AUC (56%) y la $C_{máx}$ (38%) de lesinurad así como la cantidad de lesinurad excretado sin modificar en la orina. Es previsible que otros inhibidores moderados del CYP2C9, como la amiodarona, afecten también en la misma medida a la farmacocinética de lesinurad. Por lo tanto, se recomienda usar Zurampic con precaución en pacientes que estén tomando inhibidores moderados del CYP2C9. Se espera que la exposición a lesinurad disminuya cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP2C9 (p.ej., carbamazepina, un inductor moderado del CYP2C9). Cuando Zurampic se administra conjuntamente con un inductor del CYP2C9, monitorizar para detectar si la eficacia disminuye.

Rifampicina

La rifampicina, un inhibidor de los OATPs y un inductor moderado del CYP2C9, disminuyó la exposición a lesinurad y redujo ligeramente la cantidad de lesinurad excretado en la orina sin modificar, sin efectos clínicamente relevantes. La ausencia de una interacción observable puede deberse a la combinación de la inducción del CYP2C9 y de la inhibición del OATP1B1 y 1B3.

Inhibidores de la epóxido hidrolasa

Los inhibidores de la epóxido hidrolasa microsomal (EHm) (p.ej., ácido valproico, valpromida) pueden interferir en el metabolismo de lesinurad. Zurampic no se debe administrar con inhibidores de la EHm.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de lesinurad en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Zurampic durante el embarazo. Las pacientes femeninas en edad fértil no deben confiar en la contracepción hormonal en monoterapia mientras estén tomando Zurampic (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas muestran que lesinurad se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Zurampic no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de lesinurad sobre la fertilidad en seres humanos. Lesinurad no tuvo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zurampic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Zurampic 200 mg se ha evaluado en ensayos clínicos de fase 3 de tratamiento combinado (incluidos los estudios de extensión). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Zurampic 200 mg son: gripe, enfermedad por reflujo gastroesofágico, cefalea y creatinina elevada en sangre. Las reacciones adversas graves, insuficiencia renal, insuficiencia renal y nefrolitiasis han sido poco frecuentes (menos de 1 caso por cada 100 pacientes) (ver Tabla 1). En los ensayos clínicos la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron sin dejar el tratamiento con Zurampic. La reacción adversa más frecuente que condujo a la suspensión de Zurampic fue la elevación de la creatinina en sangre (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen atendiendo a las convenciones siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

La Tabla 1 lista las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos en pacientes que reciben Zurampic 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat.

Tabla 1 Reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuente	Poco frecuente	Rara
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Gripe		

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuente	Poco frecuente	Rara
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			Hipersensibilidad*
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>		Deshidratación	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad por reflujo gastroesofágico		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Insuficiencia renal** Disfunción renal Nefrolitiasis	
<i>Exploraciones complementarias</i>	Creatinina en sangre elevada		

*Fotodermatosis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria

**Incluye los términos preferentes: insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos renales

Zurampic causa un aumento de la excreción renal de ácido úrico, lo que puede producir aumentos transitorios de la creatinina sérica, reacciones adversas renales y cálculos renales. Aunque se han estudiado otras dosis, la dosis recomendada de Zurampic es 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa.

En tres ensayos controlados con placebo, de 12 meses de duración, de Zurampic en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa frente a un inhibidor de la xantina oxidasa solo (placebo), se produjeron elevaciones de la creatinina sérica entre 1,5 veces y el doble del valor basal en el 3,9% de los pacientes tratados con Zurampic 200 mg, el 10,0% de los tratados con Zurampic 400 mg y el 2,3% de los tratados con placebo; se produjeron elevaciones de la creatinina sérica del doble o más del valor basal en el 1,8% de los pacientes tratados con Zurampic 200 mg, el 6,7% de los pacientes tratados con Zurampic 400 mg y el 0% de los tratados con placebo. Generalmente, estas elevaciones de la creatinina sérica se resolvieron mayoritariamente, sin interrumpir el tratamiento. Se notificaron reacciones adversas relacionadas con la función renal en pacientes tratados con Zurampic 200 mg (5,7%) y Zurampic 400 mg (11,8%) en comparación con placebo (4,5%), que provocaron la suspensión del tratamiento en el 1,2%, 3,3% y 1%, respectivamente (ver sección 4.4). La reacción adversa renal más frecuente fue la elevación de la creatinina en sangre (4,3% con Zurampic 200 mg, 7,8% con Zurampic 400 mg, y 2,3% con placebo) En pacientes con insuficiencia renal moderada, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal fue similar en todos los grupos de tratamiento: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) y placebo (13,3%). Se notificaron reacciones adversas renales graves, p. ej., fallo renal agudo e insuficiencia renal, en pacientes tratados con lesinurad 400 mg (1%) y placebo (0,4%), pero no en pacientes tratados con lesinurad 200 mg. Incluidos los estudios de extensión a largo plazo de combinación, las incidencias de reacciones adversas renales graves (incluyendo fallo renal agudo) por 100 pacientes-años de exposición fueron de 0,4 para Zurampic 200 mg y 1,4 para Zurampic 400 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa (ver las secciones 4.2 y 4.4). Los datos de los estudios de extensión a largo plazo revelaron un perfil de seguridad renal acorde con el que se observó en los estudios controlados con placebo.

En un estudio de 6 meses de duración, doble ciego y controlado con placebo, de Zurampic en monoterapia, se notificaron reacciones adversas relacionadas con la función renal y reacciones adversas renales graves (incluyendo fallo renal agudo) en el 17,8% y el 4,7%, respectivamente, de los pacientes que recibieron tratamiento con Zurampic 400 mg en monoterapia y en ninguno de los tratados con placebo (ver las secciones 4.2 y 4.4). Entre las reacciones adversas renales graves se notificaron: fallo renal, fallo renal agudo e insuficiencia renal en el 1,9%, 1,9% y 0,9% respectivamente de los pacientes tratados con lesinurad 400 mg en monoterapia y en ninguno de los tratados con placebo. Dado que la incidencia de los acontecimientos adversos graves relacionados con el riñón aumentó en monoterapia en comparación con el tratamiento en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, Zurampic no se debe usar en monoterapia (ver las secciones 4.2 y 5.1).

En los estudios de 12 meses de Zurampic en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de cálculos renales. En estos estudios se notificaron reacciones adversas de cálculos renales (siendo la nefrolitiasis la más frecuente) en pacientes tratados con Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) y placebo (1,7%).

Seguridad cardiovascular

En los estudios clínicos de tratamiento combinado aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, la incidencia de pacientes con acontecimientos adversos cardiovasculares mayores confirmados (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) por 100 pacientes-año de exposición fueron: 0,71 (IC al 95% 0,23, 2,21) con placebo, 0,96 (IC al 95% 0,36, 2,57) con Zurampic 200 mg y 1,94 (IC al 95% 0,97, 3,87) con Zurampic 400 mg, cuando se usaron en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa. No se ha establecido una relación causal con Zurampic. Todos los pacientes con un acontecimiento adverso cardiovascular mayor tratados con Zurampic 200 mg tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca, ictus o infarto de miocardio. Un análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con riesgo cardiovascular elevado en estado basal (definido por un ataque isquémico transitorio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica y/o ictus) mostró que la incidencia de Acontecimientos Adversos Cardiovasculares Mayores fue de 1/52 para placebo y 4/53 para Zurampic 200 mg, cuando se usa en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa.

Hipersensibilidad

Durante el programa clínico de lesinurad se han notificado casos raros de hipersensibilidad (fotodermatosis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria). Ninguno de los casos fue grave ni precisó hospitalización.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se observaron diferencias globales en la seguridad de Zurampic entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eCrCL de 30-89 ml/min) y los pacientes con función renal normal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis se debe administrar a los pacientes tratamiento sintomático y de soporte, incluida una hidratación adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones contra la gota que aumentan la excreción de ácido úrico
Código ATC: M04AB05.

Mecanismo de acción

Lesinurad es un inhibidor selectivo de la reabsorción de ácido úrico que inhibe al transportador de ácido úrico URAT1, responsable de la mayor parte de la reabsorción del ácido úrico filtrado desde la luz del túbulo renal. Al inhibir el URAT1, lesinurad aumenta la excreción de ácido úrico y, por lo tanto, disminuye el ácido úrico sérico (AUs). Lesinurad inhibe también al OAT4, un transportador de ácido úrico implicado en la hiperuricemia inducida por los diuréticos.

Lesinurad, cuando se combina con un inhibidor de la xantina oxidasa, aumenta la excreción de ácido úrico a la vez que disminuye su producción, lo que da lugar a una reducción del AUs aún mayor. Lesinurad solo se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, ya que el uso combinado reduce la cantidad de ácido úrico disponible para la excreción y disminuye el riesgo de acontecimientos renales.

Efectos farmacodinámicos

Efectos sobre el ácido úrico sérico y sobre la excreción urinaria de ácido úrico

En sujetos sanos, lesinurad 200 mg redujo los niveles de AUs y aumentó el aclaramiento renal y la excreción fraccionada de ácido úrico. Las reducciones medias del AUs después de 6 y 24 horas de la administración de Zurampic 200 mg en monoterapia fueron aproximadamente del 46% y el 26%, respectivamente. Cuando se añadió Zurampic 200 mg a un inhibidor de la xantina oxidasa (p. ej., febuxostat), se observaron reducciones adicionales del AUs del 25% y el 19% después de 6 y 24 horas de la dosis, respectivamente.

Efecto sobre la repolarización cardiaca

Lesinurad, en dosis de 1.600 mg, no tuvo ningún efecto sobre los parámetros electrocardiográficos (incluido el intervalo QTc) en sujetos sanos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Zurampic 200 mg y 400 mg una vez al día se estudió en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1.537 pacientes adultos (el 13% de ellos eran ancianos, ≥ 65 años de edad) con hiperuricemia y gota, en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, alopurinol (CLEAR1 y CLEAR2) o febuxostat (CRYSTAL). Todos los estudios tuvieron una duración de 12 meses y los pacientes recibieron tratamiento profiláctico para las crisis de gota con colchicina y AINE durante los cinco primeros meses de tratamiento con lesinurad.

De acuerdo con estos estudios, Zurampic solo se recomienda a dosis de 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Zurampic como tratamiento añadido al alopurinol en pacientes con respuesta insuficiente

En los estudios CLEAR1 y CLEAR2 se incluyó a pacientes con gota que estaban en tratamiento con una dosis estable de alopurinol de 300 mg como mínimo (o 200 mg en caso de insuficiencia renal moderada), tenían niveles de ácido úrico sérico por encima de 6,5 mg/dl y refirieron haber padecido al menos 2 crisis de gota en los 12 meses previos. En ambos estudios, el 61% de los pacientes tenían insuficiencia renal leve o moderada y el 19% presentaba tofos en el momento basal. Los pacientes continuaron con su dosis de alopurinol y fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg o placebo una vez al día.

La variable principal de eficacia de los estudios CLEAR1 y CLEAR2 era la proporción de pacientes que alcanzara el objetivo de concentración de ácido úrico sérico inferior a 6 mg/dl en el mes 6. En ambos estudios, el número de pacientes que alcanzó el objetivo de un nivel de ácido úrico sérico inferior a 6 mg/dl en el mes 6 y en el mes 12 fue mayor en los pacientes tratados con Zurampic

200 mg en combinación con alopurinol que en los tratados con placebo en combinación con alopurinol (ver Tabla 2).

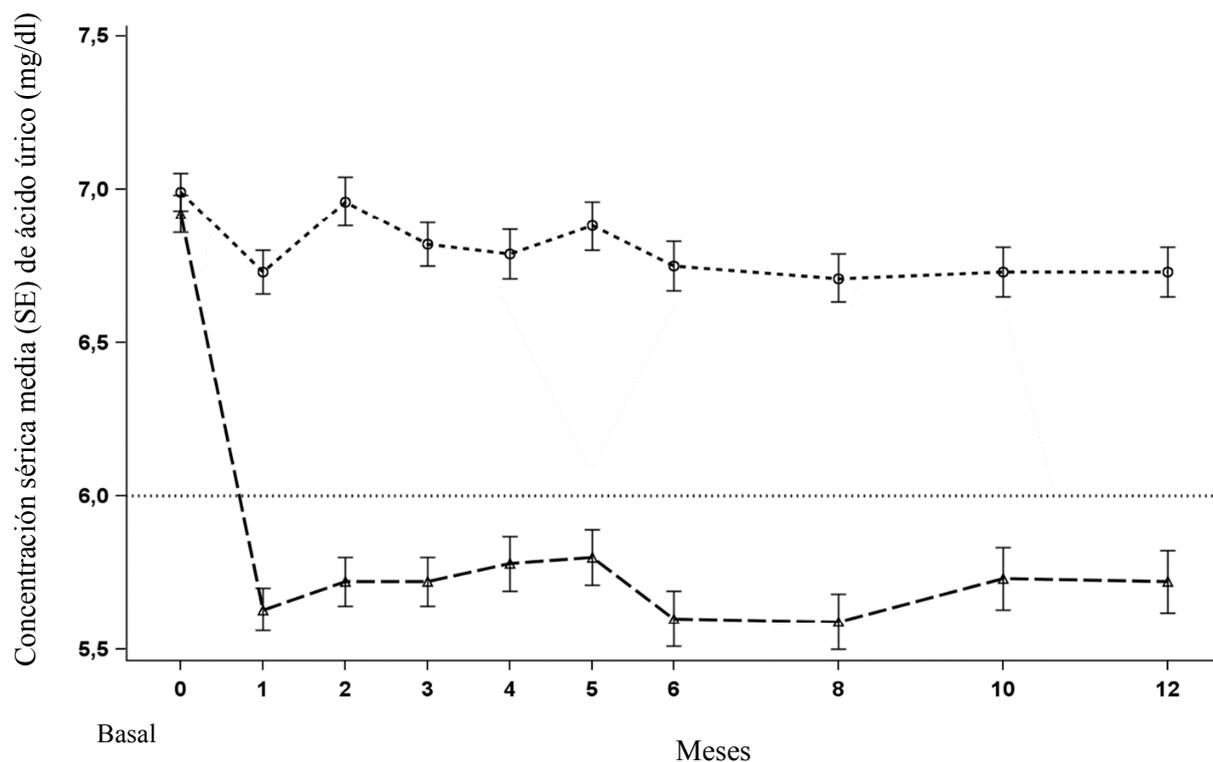
La estabilidad de la respuesta sostenida se demostró por una mayor proporción de pacientes tratados con Zurampic 200 mg en combinación con alopurinol, ya que alcanzaron el objetivo del nivel de ácido úrico en cada visita durante 3 meses consecutivos (meses 4, 5 y 6), en comparación con los pacientes tratados con placebo en combinación con alopurinol (ver Tabla 2).

Tabla 2 Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo del nivel de ácido úrico sérico (<6 mg/dl) con Zurampic en combinación con alopurinol – Datos de los estudios CLEAR1 y CLEAR2 agrupados

Momento de evaluación	Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de ácido úrico sérico (<6,0 mg/dl) N (%)		Diferencia entre porcentajes (IC 95%)
	Placebo + alopurinol N=407	Zurampic 200 mg + alopurinol N=405	Zurampic 200 mg frente a placebo
Meses 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21 - 0,32)
Mes 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23, 0,36)
Mes 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18 - 0,31)

Cuando se añadió Zurampic al alopurinol, causó una reducción inmediata de los niveles medios de ácido úrico sérico en comparación con placebo, que se mantuvo a largo plazo en los pacientes que continuaron el tratamiento (ver Figura 1).

Figura 1 Niveles medios de ácido úrico sérico en los estudios clínicos agrupados de Zurampic en combinación con alopurinol en pacientes con respuesta insuficiente (AUs ≥ 6 mg/dl) al tratamiento con alopurinol en monoterapia



Grupo de tratamiento: --o-- Placebo + alopurinol, —▲— Zurampic 200mg + alopurinol

En cada uno de los estudios, la proporción de pacientes que alcanzó un nivel de ácido úrico sérico menor de 5 mg/dl en el mes 6 fue mayor entre los pacientes tratados con Zurampic 200 mg en combinación con alopurinol que entre los tratados con placebo en combinación con alopurinol (CLEAR1: 29% frente al 10%; CLEAR2: 35% frente al 5%).

Zurampic en combinación con febuxostat en la gota tofácea

En el estudio CRYSTAL se incluyeron pacientes con gota con tofos medibles. Los pacientes recibieron tratamiento con febuxostat 80 mg una vez al día durante 3 semanas y posteriormente fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir dosis una vez al día de Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg o placebo en combinación con febuxostat. El sesenta y seis por ciento de los pacientes tenía insuficiencia renal leve o moderada. El cincuenta por ciento de los pacientes tenía concentraciones de AUs basales de $\geq 5,0$ mg/dl después de 3 semanas de tratamiento con febuxostat en monoterapia.

Cuando se añadió Zurampic a febuxostat, causó una reducción inmediata de los niveles medios de ácido úrico sérico en comparación con placebo, que se mantuvo a largo plazo en los pacientes que continuaron el tratamiento.

En el subgrupo de pacientes con una concentración basal de AUs $\geq 5,0$ mg/dl, después de 3 semanas de tratamiento con febuxostat, se alcanzó una diferencia significativa en todas las visitas del estudio con Zurampic 200 mg en combinación con febuxostat en comparación con placebo en combinación con febuxostat (ver Tabla 3).

Tabla 3 Proporción de pacientes con AUs basal $\geq 5,0$ mg/dl que alcanzan el objetivo del nivel de ácido úrico sérico (< 5 mg/dl) con Zurampic en combinación con febuxostat

	Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo	Diferencia entre
--	--	------------------

	de ácido úrico sérico (<5,0 mg/dl) N(%)		porcentajes (IC 95%)
Momento de evaluación	Placebo + febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg frente a placebo
Meses 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12 - 0,42)
Mes 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03 - 0,38)
Mes 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05 - 0,39)

Variable principal en pacientes con insuficiencia renal

En consonancia con la población general, la proporción de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eCrCl 30-89 ml/min) que alcanzaron el objetivo de niveles séricos de ácido úrico en el mes 6 fue del 56% con Zurampic 200 mg frente al 29% con placebo cuando se añadió a alopurinol y del 40% con Zurampic 200 mg frente al 26% con placebo cuando se añadió a febuxostat en pacientes con AUs basal $\geq 5,0$ mg/dl.

Resultados clínicos - crisis de gota que precisan tratamiento

En los seis últimos meses de los ensayos aleatorizados (una vez suspendida la profilaxis de las crisis gotosas), las tasas de crisis de gota que precisaron tratamiento fueron bajas y comparables a las del placebo, con puntuaciones medianas de cero. En los ensayos no controlados de extensión a largo plazo, las tasas de crisis gotosas que precisaron tratamiento disminuyeron aún más en el 60% de los sujetos que se incorporaron a la estudios de extensión y continuaron el tratamiento con Zurampic 200 mg en combinación con alopurinol o febuxostat durante un máximo de un año adicional de tratamiento.

Resultados clínicos - resolución y reducción de los tofos

En el estudio CRYSTAL, la proporción de sujetos que experimentaron una resolución completa (definida como una resolución del 100% de al menos un tofo diana y ningún tofo que presente progresión) de ≥ 1 tofo diana fue mayor en el grupo tratado con Zurampic 200 mg en combinación con febuxostat que en el grupo de placebo en combinación con febuxostat, aunque la diferencia no fue estadísticamente diferente (26% comparado con el 21%). Después de continuar el tratamiento con Zurampic 200 mg en combinación con febuxostat durante un máximo de 24 meses, la proporción de sujetos que experimentaron una resolución completa de al menos 1 tofo diana aumentó al 53% de los sujetos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Zurampic en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento y la prevención de la hiperuricemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de lesinurad es aproximadamente del 100%. Tras la administración oral, lesinurad se absorbe rápidamente. Después de la administración de una dosis oral única de lesinurad, ya fuera en ayunas o con alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzaron en el plazo de 1 a 4 horas. Las exposiciones de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de lesinurad aumentaron proporcionalmente con dosis únicas de lesinurad de 5 a 1.200 mg. Con alimentos, tras una dosis única de lesinurad 200 mg, las medias geométricas de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de lesinurad fueron de 6 $\mu\text{g/ml}$ y 29 $\mu\text{g/h/ml}$,

respectivamente. Aparentemente, el contenido de grasa de la comida no afectó a la farmacocinética de lesinurad. En los ensayos clínicos, Zurampic se administró con alimentos, ya que la reducción del ácido úrico sérico mejoraba en esas condiciones.

Zurampic se administra como una mezcla 50:50 de atropisómeros de lesinurad. La proporción de AUC(0-24) del atropisómero 1 al atropisómero 2 fue de 44:56 porque el atropisómero 1 está sometido a un metabolismo más extenso que el atropisómero 2, produciendo que el atropisómero 1 tenga una exposición plasmática menor que el atropisómero 2.

Distribución

Lesinurad se une en gran medida (más del 98%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El volumen de distribución medio de lesinurad en el estado estacionario fue de unos 20 l tras la administración intravenosa. Los cocientes medios plasma/sangre del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de lesinurad fueron aproximadamente de 1,8, lo que indica que la radiactividad quedó confinada en gran medida en el espacio plasmático y no hubo penetración o partición amplia en los eritrocitos.

Biotransformación

Lesinurad está sometido a metabolismo oxidativo principalmente por la vía del citocromo P450 (CYP) 2C9 hasta el metabolito intermedio M3c (que no se detecta *in vivo*) y posteriormente es metabolizado por mEH al metabolito M4; la contribución de CYP1A1, CYP2C19 y CYP3A al metabolismo de lesinurad es mínima. El atropisómero 1 se metaboliza extensamente por el CYP2C9, mientras que el atropisómero 2 se metaboliza mínimamente por el CYP2C9 y CYP3A4. No está claro si las exposiciones plasmáticas a los metabolitos son mínimas. No se sabe que los metabolitos contribuyan a los efectos hipouricemiantes de lesinurad.

Eliminación

El aclaramiento renal es de 25,6 ml/min (CV=56%). Lesinurad se une mucho a proteínas y el aclaramiento renal es alto (en comparación con la tasa de filtración glomerular típica en seres humanos), lo que indica que la secreción activa desempeña un papel importante en la excreción renal de lesinurad. En los siete días siguientes a una única administración de lesinurad radiomarcado, el 63% de la dosis radioactiva administrada se recuperó en la orina y el 32% en las heces. La mayor parte de la radioactividad recuperada en la orina (>60% de la dosis) tuvo lugar en las primeras 24 horas. El lesinurad no modificado en la orina supuso aproximadamente el 30% de la dosis. La vida media ($t_{1/2}$) de lesinurad fue de unas 5 horas tras una dosis única. Lesinurad no se acumula tras dosis múltiples.

Linealidad/No linealidad

Tras la administración múltiple de Zurampic una vez al día, no hubo indicios de cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas, conservándose la proporcionalidad de la dosis.

Evaluación de interacciones *in vitro*

Lesinurad se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y el mEH, y en menor medida por el CYP1A1, CYP2C19 y el CYP3A. *In vitro*, lesinurad es un inhibidor del CYP2C8, pero no del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ni del mEH. Además, lesinurad es un inductor *in vitro* del CYP2B6 y del CYP3A por la vía del CAR/PXR. *In vivo*, lesinurad no es un inhibidor ni un inductor del CYP2C9 ni del 2C8, pero es un inductor de débil a moderado del CYP3A. El CYP2B6 no se ha estudiado *in vivo*.

Lesinurad es un sustrato del OATP1B1, OAT1, OAT3 y del OCT1. *In vitro*, lesinurad es un inhibidor del OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 y del OCT1 en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Sin embargo, la actividad *in vivo* del OATP1B1, OAT1, OAT3 y del OCT1 no se afectó por lesinurad. Lesinurad no es un inhibidor *in vitro* de la glicoproteína-P, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 ni del MATE2-K.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de los datos clínicos, en pacientes con gota tratados hasta 12 meses, evidenció aumentos de la exposición de lesinurad de aproximadamente 12%, 31% y 65% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal.

Tras la administración de una dosis única de lesinurad a individuos con insuficiencia renal en comparación con los individuos con función renal normal, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de lesinurad fueron, respectivamente, el 36% y 30% más altos (200 mg) en pacientes con insuficiencia renal leve (eCrCl de 60 a 89 ml/min), el 20% y 73% más altos (200 mg) y el 3% y 50% más altos (400 mg) en pacientes con insuficiencia renal moderada (eCrCl de 30 a 59 ml/min), y el 13% más bajos y 113% más altos (400 mg) en pacientes con insuficiencia renal grave (eCrCl <30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Tras la administración de una dosis única de 400 mg de lesinurad en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), la $C_{\text{máx}}$ de lesinurad fue comparable a la de los individuos con función hepática normal, mientras que el AUC de lesinurad fue un 7% y un 33% más alta, respectivamente, que en los individuos con función hepática normal. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Metabolizadores pobres por el CYP2C9

Aproximadamente la mitad de una dosis oral de lesinurad se elimina por la vía metabólica del CYP2C9. Se estudió el efecto del genotipo CYP2C9 sobre la farmacocinética de lesinurad en 8 sujetos sanos y 59 pacientes con gota tras la administración diaria de dosis de lesinurad de entre 200 mg y 600 mg, en ausencia o presencia de un inhibidor de la xantina oxidasa. A la dosis de 400 mg, en comparación con los metabolizadores extensivos para el CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), se observaron mayores exposiciones de lesinurad en metabolizadores intermedios (CYP2C9 *1/*3 [N=4], aproximadamente un aumento del AUC del 22%) y metabolizadores pobres por el CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], un aumento del AUC de aproximadamente el 111%), junto con una mayor excreción renal de lesinurad. No obstante, los valores individuales se encontraban dentro del rango observado en los sujetos que eran metabolizadores extensivos.

Los pacientes que, en función de los antecedentes o la experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, se sabe o se sospecha que son metabolizadores pobres por el CYP2C9, deben usar Zurampic con precaución (ver sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

Según el análisis de la farmacocinética poblacional, la edad, el sexo, la raza y el origen étnico no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de lesinurad. Según simulaciones en modelos, es predecible que los pacientes con insuficiencia renal moderada y una actividad del CYP2C9 reducida (administración conjunta de un inhibidor del CYP2C9 o un metabolizador pobre del CYP2C9) tengan un aumento en el AUC de aproximadamente un 200% en comparación con una función renal normal y una actividad del CYP2C9 no alterada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

hipromelosa
celulosa microcristalina
lactosa monohidrato
crospovidona tipo A
estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

hipromelosa
dióxido de titanio
triacetina
carmin de índigo
azul brillante FCF

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster transparente (PCTFE/PVC/Aluminio) de 10 ó 14 (blíster calendario) comprimidos.
Envases de 10, 28, 30 y 98 en blísters no precortados.
Envase de 100 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1080/001 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1080/002 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1080/003 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1080/004 98 comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1080/005 100x1 comprimidos recubiertos con película (dosis unitarias)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-15185 Södertälje
SUECIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<i>Descripción</i>	<i>Fecha límite</i>
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Para investigar el riesgo cardiovascular asociado con la exposición a lesinurad principalmente en pacientes con antecedentes de alteraciones cardiovasculares, el Titular de la Autorización de Comercialización conducirá y presentará los resultados de un estudio observacional prospectivo de acuerdo a un protocolo acordado.	2Q 2019

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zurampic 200 mg comprimidos recubiertos con película
lesinurad

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lesinurad

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1080/001 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1080/002 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1080/003 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1080/004 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1080/005 100x1 comprimidos recubiertos con película (dosis unitarias)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zurampic 200 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER NO PRECORTADO (10 COMPRIMIDOS)

BLÍSTER PRECORTADO DE DOSIS UNITARIA

BLÍSTER CALENDARIO (14 COMPRIMIDOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zurampic 200 mg comprimidos
lesinurad

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun. Mar. Mié. Jue. Vie. Sáb. Dom.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zurampic 200 mg comprimidos recubiertos con película lesinurad

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zurampic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zurampic
3. Cómo tomar Zurampic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zurampic
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zurampic y para qué se utiliza

Zurampic contiene el principio activo lesinurad y se utiliza para tratar la gota en pacientes adultos al reducir los niveles de ácido úrico en la sangre. Zurampic se debe tomar junto con alopurinol o febuxostat, que son medicamentos llamados “inhibidores de la xantina oxidasa” y también se usan para tratar la gota reduciendo la cantidad de ácido úrico en la sangre.

Su médico le recetará Zurampic en caso de que su tratamiento actual no esté controlando la gota. Debe usar Zurampic junto con alopurinol o febuxostat.

Cómo actúa Zurampic:

La gota es un tipo de artritis producida por una acumulación de cristales de urato alrededor de las articulaciones. A través de la reducción de la cantidad de ácido úrico en la sangre, Zurampic detiene esta acumulación y puede prevenir daños adicionales en las articulaciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zurampic

No tome Zurampic:

- si es alérgico a lesinurad o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece “síndrome de lisis tumoral” - destrucción rápida de las células tumorales que pueden causar niveles elevados de ácido úrico.
- si padece “síndrome de Lesch-Nyhan”- una enfermedad hereditaria rara que empieza en la infancia y en la que hay demasiado ácido úrico en la sangre.
- si sus riñones funcionan muy mal o padece “enfermedad renal terminal”
- si ha sido receptor de un trasplante de riñón
- si está en diálisis renal

No tome Zurampic si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Zurampic.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zurampic.

Preste atención a los efectos adversos

Zurampic puede causar problemas renales graves (ver sección 4), que ocurren con mayor frecuencia si Zurampic se toma solo (ver sección 3). Su médico podría pedirle algunos análisis para comprobar cómo funcionan sus riñones.

Si padece o ha padecido insuficiencia cardiaca u otros problemas cardiacos, informe a su médico antes de tomar Zurampic.

Si su gota empeora

Algunas personas pueden tener más ataques (crisis) de gota al empezar a tomar Zurampic y durante las primeras semanas o meses de tratamiento. Si es su caso, siga tomando Zurampic y consulte a su médico o farmacéutico. El medicamento sigue actuando para reducir el ácido úrico. Con el tiempo, sus ataques de gota se producirán con menos frecuencia si sigue tomando Zurampic en la forma indicada por su médico.

Su médico puede darle otros medicamentos como “colchicina” y “antinflamatorios no esteroideos (AINEs)”. Estos le ayudarán a prevenir o tratar los síntomas de los ataques de gota (un dolor súbito o intenso e inflamación en una articulación). El médico le indicará durante cuánto tiempo debe tomar estos otros medicamentos.

Análisis y controles

Su médico comprobará el funcionamiento de sus riñones antes de empezar y durante el tratamiento con Zurampic y podría considerar la suspensión de Zurampic si los análisis de sangre revelan alteraciones en el funcionamiento de sus riñones (aumento de los niveles de creatinina en la sangre) o si experimenta síntomas de problemas renales. Su médico podría indicarle que reanudara el tratamiento cuando su función renal mejore.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso Zurampic en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Zurampic con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Zurampic podría afectar al funcionamiento de algunos medicamentos. También otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Zurampic.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que pueden interactuar con Zurampic y es necesario que su médico lo sepa:

- ácido acetilsalicílico - para aliviar la fiebre y el dolor - a dosis superiores a 325 mg al día
- medicamentos para tratar la presión arterial elevada, p. ej., amlodipino
- medicamentos para tratar los niveles altos de colesterol, p. ej., simvastatina
- fluconazol - para tratar las infecciones por hongos
- amiodarona - para tratar alteraciones del ritmo cardiaco
- ácido valproico, valpromida o carbamazepina - para tratar ataques (convulsiones), trastornos del estado de ánimo y prevenir las migrañas
- sildenafil - para tratar la disfunción eréctil
- anticonceptivos - utilizados para evitar el embarazo, incluidos los anticonceptivos orales (como “la píldora”), las inyecciones, los parches y los implantes
- rifampicina - para tratar la tuberculosis
- warfarina - para prevenir y tratar los coágulos de sangre que se pueden formar en las piernas, pulmones, cerebro y corazón.

Si alguna de las situaciones anteriores le afectan (o no está seguro de ello), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Zurampic.

Embarazo y lactancia

Debe evitar tomar Zurampic durante el embarazo y la lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Zurampic afecte a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Zurampic contiene lactosa

Los comprimidos de Zurampic contienen lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Zurampic

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Siempre debe tomar Zurampic junto con su dosis matutina de alopurinol o febuxostat. El incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar el riesgo de efectos adversos renales (ver sección 4).

Cuánto tomar

La dosis recomendada es de 1 comprimido de 200 mg una vez al día por la mañana. No tome más de un (1) comprimido de Zurampic al día.

Toma de este medicamento

- tómelo por la mañana con alimentos y agua
- tome Zurampic a la misma hora que su dosis matutina del medicamento “inhibidor de la xantina oxidasa” - alopurinol o febuxostat. Si toma Zurampic solo, es más probable que tenga problemas renales
- beba mucha agua durante el día. Dos litros de líquido es una buena cantidad.

Si interrumpe el tratamiento de su medicamento inhibidor de la xantina oxidasa, debe suspender también el tratamiento con Zurampic. Zurampic no se debe tomar nunca sin un medicamento “inhibidor de la xantina oxidasa”. El incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar el riesgo de efectos adversos renales.

Si toma más Zurampic del que debe

Si toma más medicamento del que debe, consulte a su médico o acuda al hospital más próximo.

Si olvidó tomar Zurampic

Si olvida una dosis de Zurampic, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Espere y tome su próxima dosis de Zurampic con la siguiente dosis matutina de alopurinol o febuxostat. En caso de duda sobre cómo tomar la siguiente dosis, consulte a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Zurampic

Aunque se encuentre mejor, no deje de tomar Zurampic sin que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves – Poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

Deje de tomar este medicamento y contacte inmediatamente con su médico si sufre alguno de los siguientes acontecimientos adversos, ya que pueden ser signos de un problema renal - puede necesitar tratamiento médico urgente:

- dolor en el costado (por debajo de sus costillas y por encima de su hueso coxal),
- sensación de mareo (náuseas), vómitos,
- alteraciones de la micción o dificultad para orinar,
- sensación de cansancio o indisposición o pérdida del apetito.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- gripe (influenza),
- dolor de cabeza,
- aumento de la cantidad de creatinina en la sangre (se observa en los análisis),
- ardor de estómago (reflujo ácido).

Poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- cálculos renales.
- deshidratación (excesiva pérdida de líquido corporal).

Raros - pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- reacciones cutáneas, como enrojecimiento, piel irritada, ronchas (habones) y erupción cutánea con la exposición a la luz solar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zurampic

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zurampic

- el principio activo es lesinurad.
- cada comprimido recubierto con película de 200 mg de Zurampic contiene 200 mg de lesinurad.
- los demás componentes son:
- núcleo del comprimido: hipromelosa, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2), crospovidona, estearato de magnesio
- cubierta: hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, carmín de índigo, azul brillante FCF.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zurampic 200 mg: comprimido recubierto con película azul, ovalado, de 5,7 x 12,9 mm, grabado con “LES200” en una cara.

Los comprimidos de Zurampic 200 mg se presentan en blísteres transparentes (PCTFE/PVC/Aluminio) en envases de 10, 28, 30 o 98 blísteres no perforados y en blísteres perforados con 100 x 1 dosis unitarias.

Puede que solo se comercialicen algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

ΑλέκτωρΦαρμακευτικήΛτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).