

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité d'emploi. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zurampic 200 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lésinurad.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 52,92 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés bleus, ovales, 5,7 x 12,9 mm.

Les comprimés portent l'inscription « LES200 » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zurampic, en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, est indiqué chez les adultes pour le traitement complémentaire de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'acide urique sérique avec une dose appropriée d'un inhibiteur de la xanthine oxydase administré seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour, le matin. Il s'agit aussi de la posologie maximale (voir rubrique 4.4).

Les comprimés de Zurampic doivent être pris en même temps que la dose matinale d'un inhibiteur de la xanthine oxydase, à savoir l'allopurinol ou le fébuxostat. La dose minimale recommandée d'allopurinol est de 300 mg, ou de 200 mg pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30-59 ml/min). Si le traitement par l'inhibiteur de la xanthine oxydase est interrompu, l'administration de Zurampic doit également être interrompue.

Les patients doivent être informés que le non-respect de ces instructions peut accroître le risque d'événements rénaux (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés de rester bien hydratés (par exemple 2 litres de liquide par jour).

Le taux cible d'acide urique sérique est inférieur à 6 mg/dl (360 µmol/l). Chez les patients avec des tophus ou des symptômes persistants, le taux cible est inférieur à 5 mg/dl (300 µmol/l). Le dosage du

taux cible d'acide urique sérique peut être effectué dès 4 semaines après le début du traitement par Zurampic.

Une prophylaxie de la crise de goutte par la colchicine ou par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est recommandée pendant au moins 5 mois au début du traitement (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'âge (voir rubrique 5.2) ; toutefois, les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée (voir les recommandations posologiques en cas d'insuffisance rénale). L'expérience chez les patients très âgés (≥ 75 ans) est limitée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Zurampic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), une insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous dialyse (voir rubriques 4.3 et 4.4). Compte-tenu de son mécanisme d'action, le léstinurad pourrait ne pas être efficace chez ces patients (voir rubrique 5.1). Zurampic ne doit pas être instauré chez les patients transplantés rénaux.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr de 30-89 ml/min) (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Zurampic doit être utilisé avec précaution chez les patients avec une ClCr de 30 à moins de 45 ml/min (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). Zurampic n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zurampic chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Zurampic doit être pris le matin, avec de la nourriture et de l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients avec un syndrome de lyse tumorale ou un syndrome de Lesch-Nyhan.

Insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), insuffisance rénale terminale, patients transplantés rénaux ou patients sous dialyse (voir rubrique 4.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements rénaux

Le traitement par lésinurad 200 mg en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase a été associé à une augmentation de l'incidence d'élévations de la créatininémie, qui sont liées à une augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique. Les effets indésirables liés à la fonction rénale peuvent se produire après l'instauration de Zurampic (voir rubrique 4.8). Une incidence plus élevée d'élévations de la créatininémie et d'effets indésirables rénaux, y compris des effets indésirables graves, a été observée avec Zurampic 400 mg administré seul ou en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'incidence la plus élevée étant observée lors de l'administration de Zurampic en monothérapie. Zurampic ne doit pas être utilisé en monothérapie ou à des doses supérieures à la dose recommandée.

L'expérience de Zurampic chez les patients avec une ClCr estimée (eCrCl) à moins de 45 ml/min est limitée ; Zurampic doit donc être utilisé avec prudence chez les patients avec une ClCr comprise entre 30 ml/min et moins de 45 ml/min.

La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration de Zurampic et surveillée régulièrement par la suite, ex : 4 fois par an, sur la base de considérations cliniques, comme la fonction rénale à l'instauration du traitement, la déplétion volémique, les comorbidités ou les traitements concomitants. Les patients avec des élévations de la créatininémie supérieures à 1,5 fois la valeur avant traitement doivent être étroitement surveillés. Zurampic doit être interrompu si la créatininémie augmente à plus de 2 fois la valeur avant traitement ou en cas de valeur absolue de la créatininémie supérieure à 4,0 mg/dl. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui signalent des symptômes pouvant indiquer une néphropathie urique aiguë – notamment une douleur au niveau du flanc, des nausées ou vomissements – et la créatininémie doit être rapidement mesurée. Zurampic ne doit pas être réadministré si aucune autre explication des anomalies de la créatininémie n'a été trouvée.

Maladie cardiovasculaire préexistante

Zurampic n'est pas recommandé chez les patients avec un angor instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), une hypertension non contrôlée ou chez les patients présentant un évènement récent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de thrombose veineuse profonde au cours des 12 derniers mois, en raison de données insuffisantes. Chez les patients cardiovasculaires stables, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patient individuel de manière continue, en tenant compte des bénéfices d'une diminution du taux d'acide urique *versus* une augmentation potentielle du risque cardiaque (voir rubrique 4.8).

Attaques de goutte aiguës (crises de goutte)

Des crises de goutte peuvent survenir après l'initiation d'un traitement par Zurampic. Cela est dû à la réduction des taux d'acide urique sérique, résultant en la mobilisation de l'urate à partir des dépôts tissulaires. Lors de l'instauration d'un traitement par Zurampic, une prophylaxie de la crise de goutte par la colchicine ou par un AINS est recommandée pendant au moins 5 mois (voir rubrique 4.2).

Il n'est pas nécessaire d'arrêter Zurampic en raison d'une crise de goutte. La crise de goutte doit faire l'objet d'une prise en charge simultanée adaptée au patient. Le traitement continu par Zurampic diminue la fréquence des crises de goutte.

Effet du génotype CYP2C9

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec prudence, car le risque potentiel d'effets indésirables rénaux pourrait être majoré (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le lésinurad est un inducteur faible à modéré du CYP3A (voir rubrique 4.5). Un effet d'induction du lésinurad doit être anticipé après 2 à 3 semaines d'administration concomitante continue de Zurampic. Une surveillance supplémentaire des lipides et de la pression artérielle est recommandée chez les patients utilisant des médicaments hypolipémiants qui sont des substrats sensibles au CYP3A (tels que la lovastatine ou la simvastatine) ou des antihypertenseurs (tels que l'amlodipine, la fêlodipine ou la nisoldipine), car leur efficacité pourrait être réduite (voir rubrique 4.5).

Contraceptifs hormonaux

Les contraceptifs hormonaux, y compris les formes orales, injectables, transdermiques et implantables, pourraient ne pas être fiables en cas d'administration concomitante avec Zurampic. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception supplémentaires et ne pas compter sur la seule contraception hormonale lorsqu'elles prennent Zurampic (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Patients très âgés (>75 ans)

L'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus est limitée. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients avec Zurampic.

Hyperuricémie secondaire

Aucune étude n'a été conduite chez les patients atteints d'hyperuricémie secondaire (y compris chez les receveurs de greffes d'organes).

Intolérance au lactose

Zurampic contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Salicylés

Les salicylés administrés à des doses supérieures à 325 mg par jour pourraient diminuer l'activité hypo-uricémiante du lésinurad et ne doivent pas être co-administrés avec Zurampic. En effet, une diminution conséquente de l'acide urique sérique a été observée chez les patients qui recevaient de l'acide acétylsalicylique à faible dose dans les études contrôlées contre placebo en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat. Il n'y a pas de restrictions à l'utilisation de doses de salicylés jusqu'à 325 mg par jour (par exemple pour la protection cardiovasculaire).

Diurétiques thiazidiques

Une diminution conséquente de l'acide urique sérique a été observée chez les patients qui recevaient des diurétiques thiazidiques dans les études contrôlées contre placebo en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat.

Interactions pharmacocinétiques

Effet du lésinurad sur les autres médicaments

Substrats du CYP3A

Une induction légère à modérée du CYP3A par le lésinurad pourrait réduire l'exposition plasmatique aux médicaments co-administrés qui sont des substrats sensibles du CYP3A. Dans les études d'interaction conduites chez des volontaires sains avec Zurampic et des substrats du CYP3A, le lésinurad a réduit les concentrations plasmatiques du sildénafil et de l'amlodipine. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui sont des substrats sensibles du CYP3A pourraient interagir avec le

lésinurad. Dans les études cliniques pivots, une proportion plus grande de patients utilisant des médicaments hypolipémiants ou antihypertenseurs qui étaient des substrats du CYP3A a eu besoin d'un changement des médicaments concomitants lorsque les patients étaient traités par Zurampic 200 mg en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, en comparaison des patients recevant un placebo en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase (respectivement 35 % *versus* 28 %). La possibilité d'une diminution de l'efficacité des médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP3A doit être envisagée et leur efficacité (par exemple, pression artérielle et taux de cholestérol) doit être surveillée (voir rubrique 4.4).

Warfarine

Dans une étude d'interaction conduite chez des volontaires sains avec des doses multiples de Zurampic 400 mg et une dose unique de warfarine (25 mg), le lésinurad a entraîné une diminution de l'exposition à la *R*-warfarine (l'énantiomère le moins actif) et n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la *S*-warfarine (l'énantiomère le plus actif). De plus, le lésinurad a entraîné une diminution de 6-8 % du rapport international normalisé (INR) et du temps de prothrombine (TP). Le calendrier standard de surveillance de l'INR doit être appliqué, et aucune autre action n'est nécessaire.

Contraceptifs hormonaux

Le lésinurad est un inducteur faible à modéré du CYP3A et il pourrait donc diminuer les concentrations plasmatiques de certains contraceptifs hormonaux, diminuant ainsi l'efficacité contraceptive (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Substrat du CYP2B6

Sur la base des données *in vitro*, le lésinurad pourrait être un inducteur léger du CYP2B6, mais cette interaction n'a pas été cliniquement étudiée. Par conséquent, il est recommandé que les patients soient suivis pour vérifier une réduction d'efficacité des substrats du CYP2B6 (par exemple : le bupropion, l'efavirenz) lorsqu'ils sont co-administrés avec Zurampic.

Sur la base des études d'interaction conduites chez des volontaires sains ou des patients atteints de goutte, Zurampic n'a pas d'interactions cliniquement significatives avec les AINS (naproxène et indométacine), la colchicine, le répaglinide, le colbutamide, le fébuxostat ou l'allopurinol. Zurampic a légèrement diminué l'exposition à l'oxypurinol (un substrat de l'URAT1), le principal métabolite de l'allopurinol ; toutefois, l'effet hypo-uricémiant de l'association avec l'allopurinol a été significativement plus important que celui de chacune des substances administrées seules.

Effet d'autres médicaments sur le lésinurad

Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9

L'exposition au lésinurad augmente en cas de co-administration avec les inhibiteurs du CYP2C9. Le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP2C9, a augmenté l'ASC (56 %) et la C_{max} (38 %) du lésinurad, ainsi que la quantité de lésinurad éliminé sous forme inchangée dans l'urine. Les autres inhibiteurs modérés du CYP2C9, tels que l'amiodarone, devraient également affecter la pharmacocinétique du lésinurad dans une proportion similaire. Il est donc recommandé d'utiliser Zurampic avec prudence chez les patients traités par inhibiteurs modérés du CYP2C9. Une diminution de l'exposition au lésinurad est attendue quand il est co-administré avec des inducteurs du CYP2C9 (par exemple : la carbamazépine, un inducteur modéré du CYP2C9). Surveiller une éventuelle diminution de l'efficacité quand Zurampic est co-administré avec un inducteur du CYP2C9.

Rifampicine

La rifampicine, un inhibiteur de OATPs et un inducteur du CYP2C9, a diminué l'exposition au lésinurad et réduit légèrement la quantité de lésinurad éliminée sous forme inchangée dans l'urine, sans effet cliniquement pertinent. L'absence d'interaction observée pourrait être due à l'association d'une induction du CYP2C9 et d'une inhibition de OATP1B1 et 1B3.

Inhibiteurs de l'époxyde hydrolase

Les inhibiteurs de l'Époxyde Hydrolase microsomale (EHm) (par exemple : l'acide valproïque, le valpromide) pourraient interférer avec le métabolisme du lésinurad. Par conséquent, Zurampic ne doit

pas être administré avec des inhibiteurs de l'EHm.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de lésinurad chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Zurampic pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer ne doivent donc pas compter sur la seule contraception hormonale lors d'un traitement par Zurampic (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de lésinurad dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Zurampic ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet de lésinurad sur la fertilité chez l'homme n'a pas été étudié. Chez le rat, le lésinurad n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser les machines

Le lésinurad n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance de Zurampic 200 mg a été évaluée dans des études cliniques d'associations thérapeutiques de phase III (y compris des études d'extension). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement avec Zurampic 200 mg sont la grippe, le reflux gastro-œsophagien, les céphalées et l'augmentation de la créatininémie. Les effets indésirables graves, insuffisance rénale, atteinte de la fonction rénale et néphrolithiase, sont survenus rarement (moins d'un cas pour 100 patients) (voir Tableau 1). Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus lors de la poursuite du traitement par Zurampic. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt de Zurampic était l'augmentation de la créatininémie (0,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Le tableau 1 liste les effets indésirables identifiés dans les études cliniques conduites chez des patients recevant Zurampic 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'allopurinol ou le fébuxostat.

Tableau 1 Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<i>Infections et infestations</i>	Grippe		
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité*
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Déshydratation	
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées		
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Reflux gastro-œsophagien		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Insuffisance rénale** Atteinte de la fonction rénale Néphrolithiase	
<i>Investigations</i>	Augmentation de la créatininémie		

* Photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire.

** Inclut les termes préférés : insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique et insuffisance rénale aiguë.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Événements rénaux

Zurampic entraîne une augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique, qui peut conduire à des augmentations transitoires de la créatininémie, des effets indésirables rénaux et des calculs rénaux. Même si d'autres doses ont été étudiées, la dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase.

Dans trois études de 12 mois contrôlées *versus* placebo de Zurampic en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase *versus* un inhibiteur de la xanthine oxydase seul (placebo), des élévations de la créatininémie, entre 1,5 et 2 fois la valeur initiale, se sont produites chez 3,9 % des patients sous Zurampic 200 mg, 10,0 % des patients sous Zurampic 400 mg et 2,3 % des patients sous placebo ; des élévations de la créatininémie au moins 2 fois supérieures à la valeur initiale se sont produites chez 1,8 % des patients sous Zurampic 200 mg, 6,7 % des patients sous Zurampic 400 mg et 0 % des patients sous placebo. Ces élévations de la créatininémie se sont généralement résolues, la majorité sans interruption du traitement. Des effets indésirables rénaux ont été rapportés chez les patients traités par Zurampic 200 mg (5,7 %) et par Zurampic 400 mg (11,8 %) *versus* placebo (4,5 %), entraînant l'arrêt du traitement chez respectivement 1,2 %, 3,3 % et 1 % des patients (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable le plus fréquent au niveau rénal a été l'augmentation de la créatinine sérique (4,3 % avec Zurampic 200 mg et 7,8 % avec Zurampic 400 mg en comparaison à 2,3 % avec le placebo). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, l'incidence d'effets indésirables rénaux a été similaire dans tous les groupes de traitement : Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) et placebo (13,3 %). Des effets indésirables rénaux graves, par exemple, insuffisance rénale aiguë et dysfonction rénale, ont été rapportés chez des patients sous lésinurad 400 mg (1 %) et sous placebo (0,4 %) et chez aucun patient sous lésinurad 200 mg. Si l'on inclut les études d'extension à long terme sur des associations thérapeutiques, l'incidence d'effets indésirables rénaux graves (y compris l'insuffisance rénale aiguë) pour 100 patient-années d'exposition a été de 0,4 et de 1,4 avec respectivement Zurampic 200 mg et Zurampic 400 mg en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données jusqu'à 24 mois des études d'extension à long terme

ont révélé un profil de tolérance rénale cohérent avec celui observé dans les études contrôlées *versus* placebo.

Dans une étude de 6 mois du Zurampic en monothérapie, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, des effets indésirables rénaux et des effets indésirables rénaux graves (y compris une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez respectivement 17,8 % et 4,7 % des patients recevant Zurampic 400 mg seul et chez aucun des patients recevant le placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4). Parmi les effets indésirables rénaux graves, une insuffisance rénale, une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction rénale ont été rapportées chez respectivement 1,9 %, 1,9 % et 0,9 % des patients recevant le lésinurad 400 mg en monothérapie et chez aucun patient recevant le placebo. Comme l'incidence des événements indésirables rénaux sévères était augmentée avec la monothérapie par rapport à l'association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, Zurampic ne doit pas être utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Les patients avec un antécédent de calculs rénaux ont été autorisés à entrer dans les études de 6 mois de Zurampic en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Dans ces études, les effets indésirables de type calculs rénaux (la néphrolithiase étant l'effet le plus fréquent) ont été rapportés chez les patients sous Zurampic 200 mg (0,6 %), Zurampic 400 mg (2,5 %) et placebo (1,7 %).

La tolérance cardiovasculaire

Dans les études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, d'associations thérapeutiques, les incidences de patients avec des événements cardiovasculaires indésirables majeurs déclarés (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) pour 100 patients-années d'exposition étaient de : 0,71 (IC 95 % 0,23 ; 2,21) pour le placebo, 0,96 (IC 95 % 0,36 ; 2,57) pour Zurampic 200 mg, et 1,94 (IC 95 % 0,97 ; 3,87) pour Zurampic 400 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Une relation de causalité avec Zurampic n'a pas été établie. Tous les patients avec des événements cardiovasculaires indésirables majeurs traités avec Zurampic 200 mg avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde. Des analyses post-hoc dans un sous-groupe de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé à l'état initial (tel que défini par un accident ischémique transitoire, une angine de poitrine, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire périphérique, et / ou un accident vasculaire cérébral), ont montré que l'incidence de événements indésirables cardiovasculaires majeurs était de 1/52 pour le placebo et de 4/53 pour Zurampic 200 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase.

Hypersensibilité

De rares cas d'hypersensibilité (photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire) ont été rapportés avec le lésinurad pendant le programme clinique. Aucun d'entre eux n'était grave ou nécessitait une hospitalisation.

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune différence globale dans la sécurité d'emploi de Zurampic n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr estimée de 30-89 ml/min) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage et les symptômes du surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les patients doivent bénéficier d'un traitement symptomatique et de mesures de soutien, incluant une hydratation adéquate.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicament contre la goutte, préparations augmentant l'excrétion d'acide urique
Code ATC : M04AB05

Mécanisme d'action

Le léstinurad est un inhibiteur sélectif de la réabsorption de l'acide urique qui inhibe le transporteur de l'acide urique URAT1. URAT1 est responsable de la majorité de la réabsorption de l'acide urique filtré à partir de la lumière tubulaire rénale. En inhibant URAT1, le léstinurad augmente l'excrétion d'acide urique, diminuant ainsi l'acide urique sérique (AUs). Le léstinurad inhibe également OAT4, un transporteur d'acide urique impliqué dans l'hyperuricémie induite par les diurétiques.

Le léstinurad, associé à un inhibiteur de la xanthine oxydase, augmente l'excrétion d'acide urique et diminue la production d'acide urique, entraînant une diminution plus importante de l'AUs. Le léstinurad doit uniquement être utilisé en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase car cette association réduit la quantité d'acide urique disponible pour l'excrétion et diminue le risque d'événements rénaux.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur l'acide urique sérique et sur l'excrétion urinaire d'acide urique

Chez des sujets sains, le léstinurad 200 mg a diminué les taux d'AUs et augmenté la clairance rénale et l'excrétion fractionnée d'acide urique. Les réductions moyennes de l'AUs après l'administration de Zurampic 200 mg seul ont été d'environ 46 % et 26 % respectivement 6 heures et 24 heures après l'administration. Lorsque Zurampic 200 mg a été associé à un inhibiteur de la xanthine oxydase (le fébuxostat), des réductions additionnelles des taux d'AUs d'environ 25 % et 19 % ont été observées respectivement 6 heures et 24 heures après l'administration.

Effet sur la repolarisation cardiaque

Le léstinurad à des doses allant jusqu'à 1 600 mg n'a pas démontré d'effet sur les paramètres ECG (y compris l'intervalle QTc) chez des sujets sains.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du Zurampic 200 mg et 400 mg une fois par jour a été étudiée dans 3 études cliniques multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, conduites chez 1537 patients adultes (13 % de ces patients étaient âgés, ≥ 65 ans) atteints d'hyperuricémie et de goutte, en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'allopurinol (études CLEAR1 et CLEAR2) ou le fébuxostat (étude CRYSTAL). Toutes les études ont duré 12 mois et les patients ont reçu une prophylaxie de la crise de goutte par la colchicine ou par des AINS au cours des 5 premiers mois du traitement par le léstinurad.

Sur la base de ces études, Zurampic est uniquement recommandé à la dose de 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Zurampic en complément de l'allopurinol chez les répondeurs inadéquats

Les études CLEAR1 et CLEAR2 ont inclus des patients atteints de goutte qui étaient sous dose stable d'allopurinol d'au moins 300 mg (ou 200 mg en cas d'insuffisance rénale modérée), avaient des taux d'acide urique sérique supérieurs à 6,5 mg/dl et avaient rapporté au moins 2 crises de goutte au cours

des 12 derniers mois. Sur les deux études, 61 % des patients présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée et 19 % avaient des tophus à l'instauration du traitement. Les patients ont poursuivi leur dose d'allopurinol et ils ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg ou un placebo une fois par jour.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité des deux études CLEAR1 et CLEAR2 était la proportion de patients atteignant un taux cible d'acide urique sérique inférieur à 6 mg/dl à six mois. Dans les deux études, significativement plus de patients traités par Zurampic 200 mg en association avec l'allopurinol ont atteint le taux cible d'acide urique sérique inférieur à 6 mg/dl à six et douze mois comparés aux patients recevant le placebo en association avec l'allopurinol (voir Tableau 2).

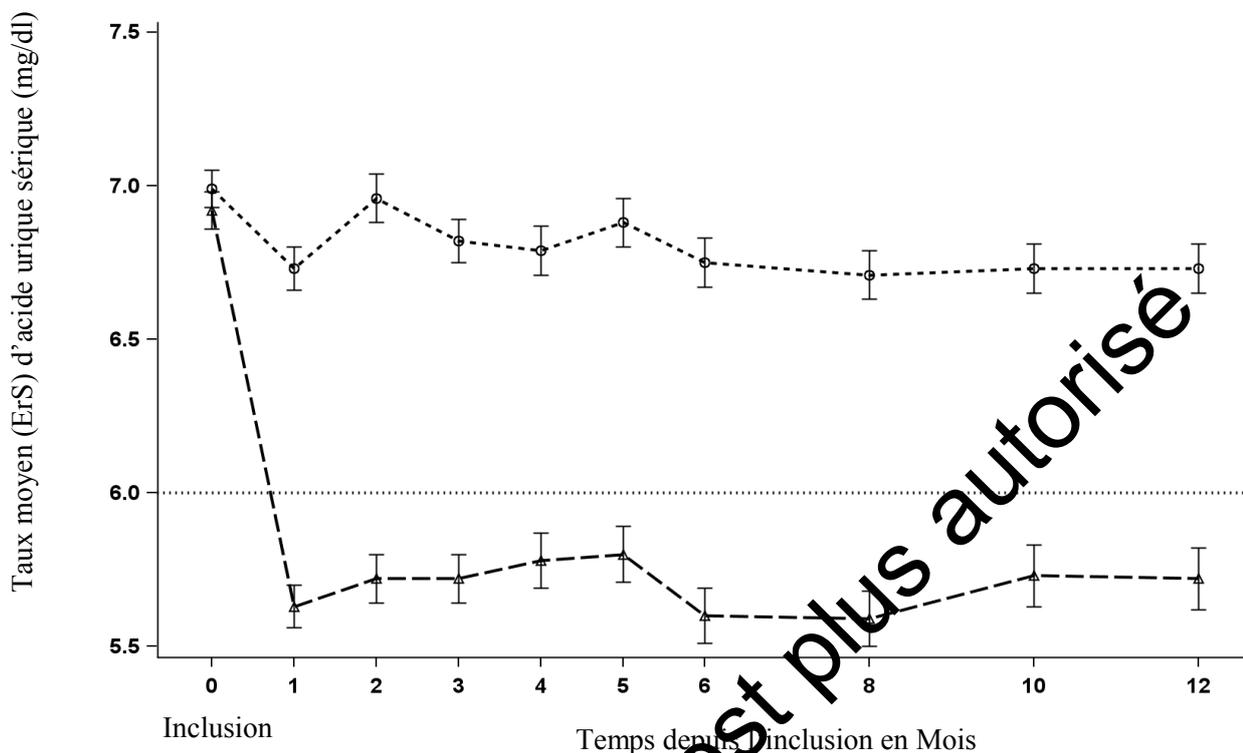
La stabilité de la réponse prolongée a été démontrée avec une proportion plus grande de patients traités par Zurampic 200 mg en association avec l'allopurinol atteignant le taux cible d'acide urique sérique lors de chaque visite pendant 3 mois consécutifs (mois 4, 5 et 6) comparée aux patients sous placebo en association avec l'allopurinol (voir Tableau 2).

Tableau 2 Proportion de patients ayant atteint le taux cible d'acide urique sérique (< 6 mg/dl) avec Zurampic en association avec l'allopurinol – données regroupées des études CLEAR1 et CLEAR2

Temps d'évaluation	Proportion de patients ayant atteint le taux cible d'acide urique sérique (< 6,0 mg/dl) N (%)		Différence entre les proportions (IC à 95 %)
	Placebo + allopurinol N = 407	Zurampic 200 mg + allopurinol N = 405	
Mois 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21 ; 0,32)
Mois 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23 ; 0,36)
Mois 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18 ; 0,31)

Zurampic, ajouté à l'allopurinol, a entraîné une diminution immédiate du taux moyen d'acide urique sérique, par comparaison au placebo, maintenue sur le long terme chez les patients qui ont continué le traitement (voir Figure 1).

Figure 1 Taux moyens d'acide urique sérique dans les études cliniques regroupées du Zurampic en association avec l'allopurinol chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate (AUs ≥ 6 mg/dl) à l'allopurinol administré seul



Groupe de traitement: --o-- Placebo + Allopurinol --△-- Zurampic 200mg + Allopurinol

Dans chacune des études, une proportion plus grande de patients recevant Zurampic 200 mg en association avec l'allopurinol *versus* le placebo en association avec l'allopurinol a obtenu un taux d'acide urique sérique inférieur à 5,0 mg/dl à six mois (étude CLEAR1 : 29 % *versus* 10 % ; étude CLEAR2 : 35 % *versus* 5 %).

Zurampic en association avec le fébuxostat dans la goutte tophacée

L'étude CRYSTAL a inclus des patients atteints de goutte avec des tophus mesurables. Les patients ont reçu du fébuxostat 30 mg une fois par jour pendant 3 semaines, puis ils ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir une fois par jour des doses de Zurampic 200 mg, 400 mg ou de placebo en association avec le fébuxostat. Soixante-six pour cent des patients présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée. Cinquante pour cent des patients avaient un taux initial d'AUs $\geq 5,0$ mg/dl, après 3 semaines de traitement par le fébuxostat seul.

Zurampic, ajouté au fébuxostat, a entraîné une diminution immédiate du taux moyen d'acide urique sérique, par comparaison au placebo, maintenue sur le long terme chez les patients qui ont continué le traitement.

Dans le sous-groupe des patients avec un taux d'AUs initial $\geq 5,0$ mg/dl, obtenu après 3 semaines de traitement par le fébuxostat, une différence significative a été obtenue lors de toutes les visites de l'étude avec Zurampic 200 mg en association avec le fébuxostat comparé au placebo en association avec le fébuxostat (voir Tableau 3).

Tableau 3 Proportion de patients avec une valeur de départ d'AUs ≥ 5.0 mg/dl ayant atteint le taux cible d'acide urique sérique (< 5 mg/dl) avec Zurampic en association avec le fébuxostat

	Proportion de patients ayant atteint le taux cible d'acide urique sérique ($< 5,0$ mg/dl) N (%)		Différence entre les proportions (IC à 95 %)
Temps d'évaluation	Placebo + fébuxostat 80 mg N = 51	Zurampic 200 mg + fébuxostat 80 mg N = 59	Zurampic 200 mg <i>versus</i> placebo
Mois 4, 5, 6	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12 ; 0,42)
Mois 6	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,03 ; 0,39)
Mois 12	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,03 ; 0,39)

Critère principal d'évaluation chez les patients insuffisants rénaux

De manière consistante avec la population globale, la proportion de patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (eCICr 30-89 ml/min) qui ont atteint le taux cible d'acide urique sérique à 6 mois était de 56 % avec Zurampic 200 mg versus 29 % avec le placebo, en association avec l'allopurinol, et 40 % avec Zurampic 200 mg versus 26 % avec le placebo en association avec le fébuxostat chez les patients avec une valeur initiale d'AUs ≥ 5.0 mg/dl.

Résultats cliniques – crises de goutte nécessitant un traitement

Les taux de crises de goutte nécessitant un traitement ont été faibles et comparables à ceux observés sous placebo au cours des 6 derniers mois des études randomisées (après l'arrêt de la prophylaxie de la crise de goutte), avec des scores médians de zéro. Dans les études d'extension non contrôlées à long terme, les taux des crises de goutte nécessitant un traitement ont encore plus diminué chez 60 % des sujets qui ont commencé les études d'extension et ont continué le traitement avec Zurampic 200 mg en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat pendant une période allant jusqu'à une année supplémentaire de traitement.

Résultats cliniques – résolution et réduction des tophus

Dans l'étude CRYSTAL, la proportion de patients ayant obtenu une disparition complète (définie comme la disparition à 100 % d'au moins un tophus cible et aucun tophus ne montrant une progression) de ≥ 1 tophus cible a été plus élevée dans le groupe recevant Zurampic 200 mg en association avec le fébuxostat comparé au placebo en association avec le fébuxostat, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative (26 % *versus* 21 %). Après un traitement continu allant jusqu'à 24 mois de Zurampic 200 mg en association avec le fébuxostat, la proportion de sujets qui ont obtenu une disparition complète d'au moins un tophus cible a augmenté jusqu'à 53 % des sujets.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zurampic dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement et la prévention de l'hyperuricémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue du léstinurad est d'environ 100 %. Le léstinurad est rapidement absorbé après administration orale. Après l'administration d'une dose orale unique de léstinurad en postprandial ou à jeun, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été atteinte en 1 à 4 heures. La C_{max} et l'ASC du léstinurad ont augmenté proportionnellement à la dose unique de léstinurad de 5 à

1200 mg. En postprandial, après l'administration d'une dose unique de lésinurad 200 mg, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du lésinurad ont été respectivement de 6 $\mu\text{g/ml}$ et 29 $\mu\text{g/h/ml}$. Il n'y a eu aucune influence apparente de la teneur en graisses des repas sur la pharmacocinétique du lésinurad. Dans les études cliniques, Zurampic a été administré avec une prise alimentaire, car la diminution du taux d'acide urique sérique était améliorée en postprandial.

Zurampic est administré sous forme d'un mélange 50:50 d'atropisomères de lésinurad. Le ratio atropisomère 1/ atropisomère 2 ASC (0-24) était 44:56 car l'atropisomère 1 subit un métabolisme plus important que l'atropisomère 2, entraînant une exposition plasmatique plus faible pour l'atropisomère 1 que pour l'atropisomère 2.

Distribution

Le lésinurad se lie de manière importante aux protéines plasmatiques (à plus de 98 %), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de manière significative chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du lésinurad a été d'environ 20 L après administration intraveineuse. Les rapports moyens plasma/sang de l'ASC et de la C_{max} du lésinurad ont été d'environ 1,8, indiquant que la radioactivité est restée en grande partie contenue dans l'espace plasmatique et n'a pas pénétré ou ne s'est pas partagée de manière importante dans les globules rouges.

Biotransformation

Le lésinurad subit un métabolisme oxydatif important principalement via le cytochrome P450 (CYP) 2C9 vers un métabolite intermédiaire M3c (non détecté *in vivo*) puis est métabolisé par l'Ehm vers un métabolite M4 ; la contribution des CYP1A1, CYP2C19 et CYP3A au métabolisme du lésinurad est minimale. L'atropisomère 1 est largement métabolisé par le CYP2C9 alors que l'atropisomère 2 est peu métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4. Il n'est pas certain que les expositions plasmatiques aux métabolites soient minimales. Les métabolites ne sont pas connus pour contribuer aux effets hypouricémiques du lésinurad.

Élimination

La clairance rénale est de 25,6 ml/min (CV = 56 %). Le lésinurad est fortement lié aux protéines et la clairance rénale est élevée (par rapport au flux de filtration glomérulaire humain habituel), indiquant que la sécrétion active joue un rôle important dans l'excrétion rénale du lésinurad. Dans les 7 jours suivant une administration unique de lésinurad radiomarqué, 63 % de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans l'urine et 32 % dans les fèces. La majeure partie de la radioactivité retrouvée dans l'urine (> 60 % de la dose) a été retrouvée au cours des 24 premières heures. Le lésinurad inchangé retrouvé dans l'urine a représenté environ 30 % de la dose. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du lésinurad a été d'environ 5 heures après l'administration d'une dose unique. Le lésinurad ne s'accumule pas après l'administration de doses répétées.

Linéarité/non-linéarité

Après l'administration de doses répétées de Zurampic une fois par jour, aucune modification des propriétés pharmacocinétiques en fonction du temps n'a été mise en évidence et la proportionnalité à la dose a été préservée.

Évaluation des interactions *in vitro*

Le lésinurad est principalement métabolisé par le CYP2C9 et l'Ehm, et dans une moindre mesure par les CYP1A1, CYP2C19 et CYP3A. *In vitro*, le lésinurad est un inhibiteur du CYP2C8, mais pas des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et de l'Ehm. En outre, le lésinurad est un inducteur *in vitro* des CYP2B6 et CYP3A via les CAR et PXR. *In vivo*, le lésinurad n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur des CYP2C9 et 2C8, mais c'est un inducteur léger à modéré du CYP3A. Le CYP2B6 n'a pas été étudié *in vivo*.

Le lésinurad est un substrat d'OATP1B1, OAT1, OAT3 et OCT1. *In vitro*, le lésinurad est un inhibiteur d'OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 et OCT1 à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Cependant, l'activité *in vivo* d'OATP1B1, OAT1, OAT3 et OCT1 n'a pas été

affectée par le lésinurad. Le lésinurad n'est pas un inhibiteur in vitro de la glycoprotéine P et des BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 et MATE2-K.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'analyse pharmacocinétique de population des données cliniques chez les patients atteints de goutte traités jusqu'à 12 mois a estimé les augmentations de l'exposition au lésinurad à environ 12 %, 31 % et 65 % chez les patients présentant une insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère comparé aux patients avec une fonction rénale normale.

Après l'administration d'une dose unique de lésinurad à des patients présentant une insuffisance rénale comparés à des patients avec une fonction rénale normale, la C_{max} et l'ASC du lésinurad ont été respectivement 36 % et 30 % plus élevées (200 mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr estimée de 60 à 89 ml/min), 20 % et 73 % plus élevées (200 mg) et 3 % et 50 % plus élevées (400 mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr estimée de 30 à 59 ml/min) et 13 % plus élevées et 113 % plus élevées (400 mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de lésinurad 400 mg à des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh), la C_{max} du lésinurad a été comparable et l'ASC du lésinurad a été plus élevée de respectivement 7 % et 33 % comparés à des patients avec une fonction hépatique normale. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Approximativement la moitié d'une dose orale de lésinurad est éliminée par le métabolisme CYP2C9. L'effet du génotype CYP2C9 sur la pharmacocinétique du lésinurad a été étudié chez 8 volontaires sains et 59 patients atteints de goutte après l'administration quotidienne d'une dose de lésinurad comprise entre 200 mg et 600 mg en l'absence ou en présence d'un inhibiteur de la xanthine oxydase. A la dose de 400 mg, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), une augmentation de l'exposition au lésinurad a été observée chez les métaboliseurs intermédiaires du CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N=4], augmentation d'environ 22 % de l'ASC) et chez les métaboliseurs lents du CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], augmentation d'environ 111 % de l'ASC), associée à une augmentation de l'excrétion rénale du lésinurad. Toutefois, les valeurs individuelles étaient largement comprises dans l'intervalle observé chez les métaboliseurs rapides.

Les patients qui sont de métaboliseurs lents du CYP2C9, connus ou suspectés sur la base des antécédents ou de l'expérience d'autres substrats du CYP2C9, doivent utiliser Zurampic avec prudence (voir rubrique 4.4).

Autres populations particulières

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'ethnie n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lésinurad. Sur la base des simulations de modélisation pharmacocinétique, il est attendu chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et une activité de l'isoenzyme CYP2C9 réduite (co-administration d'un inhibiteur du CYP2C9 ou chez un métaboliseurs lents du CYP2C9), une augmentation de l'ASC d'environ 200% par rapport à la fonction rénale normale et à une activité de CYP2C9 non diminuée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

hypromellose
cellulose microcristalline
lactose monohydrate
crospovidone de type a
stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

hypromellose
dioxyde de titane
triacétine
carmin d'indigo
bleu brillant FCF

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente (PVC/PVDC/Aluminium) de 10 ou 14 (plaquette calendaire) comprimés.
Boîtes de 10, 28, 30, 98 comprimés sous plaquettes non perforées.
Boîte de 100 x 1 comprimé pelliculé en dose unitaire sous plaquettes perforées.

Toutes les présentations ne peuvent pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Allemagne
Tél.: +49-241-569-0

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1080/001 10 comprimés pelliculés
EU/1/15/1080/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/15/1080/003 30 comprimés pelliculés
EU/1/15/1080/004 98 comprimés pelliculés
EU/1/15/1080/005 100 x 1 comprimé pelliculé (dose unitaire)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 juin 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin d'étudier le risque cardiovasculaire associé à l'exposition au lésinurad, principalement chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire et soumettre les résultats d'une étude prospective observationnelle selon un protocole approuvé.	T2 2019

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zurampic 200 mg, comprimés pelliculés
lésinurad

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lésinurad

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament n'est plus autorisé

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1080/001 10 comprimés pelliculés
EU/1/15/1080/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/15/1080/003 30 comprimés pelliculés
EU/1/15/1080/004 98 comprimés pelliculés
EU/1/15/1080/005 100 x 1 comprimé pelliculé (dose unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zurampic 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE NON PERFORÉE (10 COMPRIMÉS)
DOSE UNITAIRE SOUS PLAQUETTE PERFORÉE
PLAQUETTE CALENDRAIRE (14 COMPRIMÉS)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zurampic 200 mg comprimés
lésinurad

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Grünenthal GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lu, Ma, Me, Je, Ve, Sa, Di.

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient

Zurampic 200 mg, comprimés pelliculés lésinurad

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zurampic et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zurampic
3. Comment prendre Zurampic
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zurampic
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zurampic et dans quel cas est-il utilisé

Zurampic contient la substance active lésinurad et il est utilisé pour traiter la goutte chez les patients adultes en diminuant les taux d'acide urique dans le sang. Zurampic doit être pris avec l'allopurinol ou le fébuxostat, qui sont des médicaments appelés « inhibiteurs de la xanthine oxydase » et qui sont également utilisés pour traiter la goutte en diminuant la quantité d'acide urique dans votre sang.

Votre médecin vous prescrira Zurampic si votre médicament actuel ne réussit pas à contrôler votre goutte. Vous devez utiliser Zurampic soit avec l'allopurinol soit avec le fébuxostat.

Comment Zurampic agit :

La goutte est un type d'arthrite causée par une accumulation de cristaux d'urate autour des articulations. En abaissant la quantité d'acide urique dans le sang, Zurampic arrête cette accumulation et peut prévenir de nouvelles lésions articulaires.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zurampic

Ne prenez jamais Zurampic :

- si vous êtes allergique au lésinurad ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez un « syndrome de lyse tumorale » – une dégradation rapide de cellules cancéreuses pouvant entraîner une augmentation des taux d'acide urique
- si vous avez un « syndrome de Lesch-Nyhan » – une maladie héréditaire rare qui débute dans l'enfance lorsqu'il y a trop d'acide urique dans le sang
- si vos reins fonctionnent très mal ou que vous souffrez d'une « insuffisance rénale terminale »
- si vous avez subi une transplantation rénale
- si vous êtes sous dialyse rénale.

Ne prenez jamais Zurampic si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zurampic.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zurampic.

Surveiller les effets indésirables

Zurampic peut provoquer des problèmes rénaux graves (voir rubrique 4), qui sont plus fréquents si Zurampic est pris seul (voir rubrique 3). Votre médecin pourra vous demander de passer des examens pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

Prévenez votre médecin avant de prendre Zurampic si vous avez ou avez eu une insuffisance cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques.

Si votre goutte s'aggrave

Certaines personnes peuvent présenter une augmentation des attaques de goutte (crises de goutte) au début du traitement par Zurampic et pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement. Si cela se produit, continuez à prendre Zurampic et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien. Le médicament continue malgré tout à agir pour diminuer l'acide urique. Avec le temps, vos crises de goutte seront moins fréquentes si vous continuez à prendre Zurampic selon les conseils de votre médecin.

Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments tels que le « colchicine » et des « anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ». Ces médicaments sont destinés à contribuer à prévenir ou à traiter les symptômes des crises de goutte (douleur subite ou sévère et gonflement d'une articulation). Votre médecin vous dira combien de temps vous devez prendre ces autres médicaments.

Examens et contrôles

Votre médecin contrôlera le fonctionnement de vos reins avant et pendant le traitement par Zurampic. Votre médecin pourra envisager d'arrêter Zurampic si vos examens de sang indiquent des modifications du fonctionnement de vos reins (augmentation des taux sanguins de créatinine) ou si vous présentez des symptômes de problèmes rénaux. Votre médecin pourra vous dire de reprendre le traitement par Zurampic lorsque le fonctionnement de vos reins s'améliorera.

Enfants et adolescents

Zurampic n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Zurampic

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Zurampic pourrait modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. Certains autres médicaments pourraient également modifier la façon dont Zurampic agit.

Prévenez en particulier votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants car ils pourraient interagir avec Zurampic et votre médecin devra le savoir :

- acide acétylsalicylique (aspirine) pour soulager la fièvre et la douleur - à des doses supérieures à 325 mg par jour
- médicaments pour traiter l'hypertension artérielle, par exemple l'amlodipine
- médicaments pour traiter un taux de cholestérol élevé, par exemple la simvastatine
- fluconazole – pour traiter les infections fongiques
- amiodarone – pour traiter les troubles du rythme cardiaque
- acide valproïque, valpromide ou carbamazépine – pour traiter les crises convulsives (convulsions), les troubles de l'humeur et prévenir les migraines
- sildénafil – pour traiter le dysfonctionnement érectile
- contraceptifs – utilisés pour éviter une grossesse, y compris contraceptifs oraux (tels que la « pilule »), injectables, en patchs et en implants

- rifampicine – pour traiter la tuberculose
- warfarine – pour prévenir ou traiter la formation de caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cerveau et le cœur.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zurampic.

Grossesse et allaitement

Vous devez éviter de prendre Zurampic si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zurampic ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.

Zurampic contient du lactose

Les comprimés de Zurampic contiennent du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a dit que vous étiez intolérant à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Zurampic

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Zurampic doit toujours être pris avec votre dose matinale d'allopurinol ou de fébuxostat. Le non-respect de ces indications pourrait accroître le risque d'effets indésirables rénaux (voir rubrique 4).

Quelle quantité prendre

La dose recommandée est de 1 comprimé de 200 mg une fois par jour le matin. Ne prenez pas plus d'un (1) comprimé de Zurampic par jour.

Prise de ce médicament

- prenez Zurampic le matin avec de la nourriture et de l'eau
- prenez Zurampic au même temps que votre dose matinale de l'« inhibiteur de la xanthine oxydase » – c'est-à-dire l'allopurinol ou le fébuxostat. Si vous prenez Zurampic seul, vous risquez d'avoir plus de problèmes rénaux
- buvez de grandes quantités d'eau au cours de la journée. Deux litres est une bonne quantité à boire.

Si vous arrêtez de prendre votre inhibiteur de la xanthine oxydase, vous devez également arrêter de prendre Zurampic. Zurampic ne doit jamais être pris sans un « inhibiteur de la xanthine oxydase ». Le non-respect de ces indications pourrait accroître le risque d'effets indésirables rénaux.

Si vous avez pris plus de Zurampic que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Zurampic que vous n'auriez dû, contactez un médecin ou l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Zurampic

Si vous oubliez de prendre une dose de Zurampic, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée. Attendez et prenez votre prochaine dose de Zurampic avec votre prochaine dose matinale d'allopurinol ou de fébuxostat. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien en cas de doute sur la prise de votre prochaine dose.

Si vous arrêtez de prendre Zurampic

N'arrêtez pas de prendre Zurampic sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves – Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

Arrêtez de prendre Zurampic et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants car ces effets pourraient être des signes d'un problème avec vos reins et vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :

- douleur sur le côté (au-dessous des côtes et au-dessus de la hanche),
- nausées, vomissements,
- changements dans les mictions ou difficulté à uriner,
- sensation de fatigue ou de malaise ou perte d'appétit.

Les autres effets indésirables sont les suivants :

Fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- grippe,
- maux de tête,
- augmentation de la quantité de créatinine dans votre sang (indiquée par des examens),
- brûlure d'estomac (reflux acide).

Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- calculs rénaux.
- déshydratation (trop grande perte de liquide corporel).

Rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000

- réactions cutanées, y compris rougeurs, démangeaisons, urticaire et éruption cutanée lors de l'exposition au soleil.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration** décrit en [Annexe Y](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zurampic

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou la feuille en aluminium de la plaquette après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zurampic

- La substance active est le lésinurad.
- Chaque comprimé pelliculé (comprimé) de Zurampic 200 mg contient 200 mg de lésinurad.
- Les autres composants sont :
- noyau du comprimé : hypromellose, cellulose microcristalline, lactose monohydraté (voir rubrique 2), crospovidone, stéarate de magnésium
- pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, triacétine, carmin d'indigo, bleu brillant FCF.

Aspect de Zurampic et contenu de l'emballage extérieur

Zurampic 200 mg : comprimé pelliculé bleu, ovale, dimensions 5,7 x 12,9 mm, portant l'inscription « LES200 » sur une face.

Les comprimés de Zurampic 200 mg sont présentés sous plaquettes transparentes dans des boîtes de 10, 28, 30 ou 98 comprimés sous plaquettes non perforées et de 100 x 1 comprimé en dose unitaire sous plaquettes perforées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Allemagne
Tél.: +49-241-569-0

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH

Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

España

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

France

Laboratoires Grünenthal SAS
Immeuble Eurêka
19 rue Ernest Renan
CS 90001
F- 92024 Nanterre Cedex
Tél: + 33 (0)1 41 49 45 80

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 559-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

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

Latvija
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé