

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zurampic 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лезинурад (lesinurad).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 52,92 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Овални, сини таблетки с размери 5,7 x 12,9 mm

Таблетките са гравирани с "LES200" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zurampic, в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, е показан при възрастни за допълващо лечение на хиперурикемия при пациенти с подагра (със или без тофи), които не са достигнали таргетни серумни нива на пикочната киселина със съответна доза инхибитор на ксантин оксидазата, приеман самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Zurampic е 200 mg веднъж дневно сутрин. Също така, това е и максималната доза (вж. точка 4.4).

Zurampic таблетки трябва да се прилагат едновременно, по едно и също време със сутрешната доза инхибитор на ксантин оксидазата, т.е. алопуринол или фебуксостат. Препоръчителната минимална доза алопуринол е 300 mg, или 200 mg при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCL] 39-50 mL/min). Ако лечението с инхибитора на ксантин оксидазата се прекъсне, приложението на Zurampic също трябва да се прекъсне.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако не спазват тези указания, може да се увеличи риска от бъбречни събития (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се хидратират добре (например 2 литра течности на ден).

Таргетното серумно ниво на пикочната киселина е под 6 mg/dl (360 μ mol/l). При пациенти с тофи или персистиращи симптоми таргетното ниво е под 5 mg/dl (300 μ mol/l). Изследване за таргетното серумно ниво на пикочната киселина може да се извърши още 4 седмици след започване на лечение със Zurampic.

При започване на терапията се препоръчва профилактика на подагрозни кризи с колхицин или с нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) в продължение на най-малко 5 месеца (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2), обаче е вероятно пациентите в старческа възраст да имат понижена бъбречна функция (вж. препоръките за дозиране при бъбречно увреждане). Опитът при много възрастни (≥ 75 години) е ограничен (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не трябва да се започва лечение със Zurampic при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL под 30 mL/min), с терминална бъбречна недостатъчност или при пациенти на диализа (вж. точки 4.3 и 4.4). Лезинурад може да не е ефективен при такива пациенти, въз основа на механизма му на действие (вж. точка 5.1). Не трябва да се започва лечение със Zurampic при реципиенти на бъбречен трансплантат.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-89 mL/min) (вж. точки 4.8 и 5.2). Zurampic трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със CrCL от 30 до под 45 mL/min (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A и B) (вж. точка 5.2). Zurampic не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради което не могат да се дадат препоръки за дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zurampic при деца под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Орално приложение

Zurampic трябва да се приема сутрин с храна и вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти със синдром на туморен лизис или синдром на Lesch-Nyhan.

Тежко бъбречно увреждане (CrCL под 30 mL/min), терминална бъбречна недостатъчност, реципиенти на бъбречен трансплантат или пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречни събития

Лечението с лезинурад 200 mg в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата е свързано с повишена честота на повишаване на серумния креатинин, което е свързано с повишена бъбречна екскреция на пикочната киселина. Нежелани реакции, свързани с бъбречната функция, може да възникнат след започване на Zurampic (вж. точка 4.8). По-висока честота на повишаване на серумния креатинин и свързани с бъбреците нежелани реакции, включително сериозни нежелани реакции, се наблюдава при Zurampic 400 mg, прилаган самостоятелно или в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, като честотата е най-висока при монотерапия със Zurampic. Zurampic не трябва да се прилага като монотерапия или при дози, по-високи от препоръчителната.

Опитът със Zurampic при пациенти с изчислен CrCL (eCrCL) под 45 mL/min е ограничен, поради което Zurampic трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с CrCL от 30 mL/min до под 45 mL/min.

Бъбречната функция трябва да се оценява преди започване на лечението със Zurampic и да се проследява периодично след това, например 4 пъти годишно. Въз основа на клинични съображения, като бъбречна функция на изходно ниво, хиперволемиа, съпътстващо заболяване или съпътстващи лекарства. Пациенти с повишения на серумния креатинин повече от 1,5 пъти над стойността на изходно ниво, трябва строго да се проследяват. Лечението със Zurampic трябва да се прекрати, ако серумният креатинин се повиши повече от 2 пъти над стойността преди лечението или в случай на абсолютна стойност на серумния креатинин, по-висока от 4,0 mg/dL. Лечението трябва да се прекрати при пациенти, съобщаващи за симптоми, които може да са показателни за остра уратна нефропатия, включващи болка в слабните, гадене или повръщане, като незабавно трябва да се измери серумния креатинин. Лечението със Zurampic не трябва да се подновява, ако няма друго обяснение за аномалиите при серумния креатинин.

Предшестващо сърдечносъдово заболяване

Поради недостатъчно данни Zurampic не се препоръчва при пациенти с анамнеза през последните 12 месеца за нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност клас III или IV според Нюйоркската асоциация за сърдечни заболявания (New York Heart Association, NYHA), неконтролирана хипертония или със скорошен миокарден инфаркт, инсулт или дълбока венозна тромбоза. При пациенти със сърдечносъдово заболяване в стабилно състояние, трябва текущо да се оценява балансът полза/риск индивидуално за всеки пациент, като се вземат предвид ползите от понижаване нивата на уратите, спрямо потенциално повишаване на сърдечния риск (вж. точка 4.8).

Остра подагрозен пристъп (подагрозна криза)

Подагрозна криза може да настъпи след започване на терапия за понижаване на уратите, включително терапия със Zurampic. Това се дължи на намаляване на нивата на пикочната киселина в серума, което води до мобилизиране на урати от отлаганията в тъканите. При започване на терапия със Zurampic се препоръчва профилактика на подагрозни кризи с колхицин или НСПВС в продължение на най-малко 5 месеца (вж. точка 4.2).

Zurampic не трябва да се преустановява поради подагрозна криза. Подагрозната криза трябва да се лекува едновременно, както е подходящо за отделния пациент. Продължителното лечение със Zurampic намалява честотата на подагрозните кризи.

Ефект на CYP2C9 генотип

Пациенти, за които е известно, че са слаби метаболизатори на CYP2C9, трябва да се лекуват с повишено внимание, тъй като потенциалният риск от нежелани реакции, свързани с бъбреците, може да бъде повишен (вж. точки 4.8 и 5.2).

Взаимодействия с други лекарствени продукти, с клинично значение

Субстрати на CYP3A

Лезинурад е слаб до умерен индуктор на CYP3A (вж. точка 4.5). Индуциращ ефект от лезинурад може да се очаква след 2 до 3 седмици непрекъснато съпътстващо приложение на Zurampic. Препоръчва се допълнително проследяване на липидите и кръвното налягане при пациенти, които използват липидопонижаващи лекарства – чувствителни субстрати на CYP3A (като ловастатин или симвастатин), или антихипертензивни лекарства (като амлодипин, фелодипин или низолдипин), тъй като тяхната ефективност може да бъде понижена (вж. точка 4.5).

Хормонални контрацептиви

Хормоналните контрацептиви, включително перорални, инжекционни, трансдермални и имплантационни форми, може да не са надеждни, когато се прилагат едновременно със Zurampic. Жените в детородна възраст трябва да използват допълнителни методи на контрацепция и да не разчитат само на хормоналната контрацепция, когато приемат Zurampic (вж. точка 4.5 и 4.6).

Много възрастни пациенти (≥ 75 години)

Терапевтичният опит при пациенти на 75 години и по-възрастни е ограничен. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на тези пациенти със Zurampic.

Вторична хиперурикемия

Не са провеждани проучвания при пациенти с вторична хиперурикемия (включително реципиенти на органна трансплантация).

Непоносимост към лактоза

Zurampic съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Салицилати

Салицилатите, при дози по-високи от 325 mg на ден, може да намалят понижаващото серумната пикочна киселина действие на лезинурад и не трябва да се прилагат едновременно със Zurampic. При пациенти, които са получавали ниска доза ацетилсалицилова киселина в плацебо-контролираните клинични проучвания, в комбинация с алопуринол или фебуксостат, е наблюдавано трайно понижаване на серумната пикочна киселина. Няма ограничения при дози на салицилатите от 325 mg или по-малко на ден (т.е. за сърдечносъдова профилактика).

Тиазидни диуретици

Трайно понижаване на серумната пикочна киселина е наблюдавано при пациенти, които са получавали тиазидни диуретици в плацебо-контролирани клинични проучвания, в комбинация с алопуринол или фебуксостат.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на лезинурад върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A

Слабо до умерено индуциране на CYP3A от лезинурад може да понижи плазмената експозиция на едновременно прилагани лекарства, които са чувствителни субстрати на CYP3A. В проучванията за взаимодействията, проведени при здрави лица със Zurampic и субстрати на CYP3A, лезинурад понижава плазмените концентрации на силденафил и амлодипин. Инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, които са чувствителни субстрати на CYP3A, може да взаимодействат с лезинурад. В основните клинични проучвания, при по-голям дял от пациентите, използвали липидопонижаващи или антихипертензивни лекарства, субстрати на CYP3A, е била необходима промяна в съпътстващия лекарствен продукт по време на лечението със Zurampic 200 mg в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата (35% спрямо 28%, съответно). Трябва да се има предвид възможността за намаляване на ефикасността на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A, и тяхната ефикасност (напр. кръвното налягане и нивата на холестерола) трябва да се проследява (вж. точка 4.4).

Варфарин

В проучване за взаимодействията, проведено със здрави доброволци, с многократно приложение на Zurampic 400 mg и единична доза варфарин (25 mg), лезинурад води до понижаване на експозицията на R-варфарин (по-малко активния енантиомер) и няма ефект върху експозицията на S-варфарин (по-активния енантиомер). Освен това лезинурад води до понижаване с 6-8% на международното нормализирано съотношение (INR) и протромбиновото време (PT). Трябва да се приложи стандартния подход на проследяване на INR, без да се налагат други действия.

Хормонални контрацептиви

Лезинурад е слаб до умерен индуктор на CYP3A и следователно може да понижи плазмените концентрации на някои хормонални контрацептиви, и по този начин да понижи тяхната ефективност (вж. точка 4.4 и 4.6).

Субстрати на CYP2B6

Въз основа на *in vitro* данни лезинурад може да е слаб индуктор на CYP2B6, но това взаимодействие не е клинично проучено. По тази причина се препоръчва пациентите да се проследяват за понижена ефикасност на субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион, ефавиренц), когато се прилагат едновременно със Zurampic.

Въз основа на проучванията за взаимодействията при здрави доброволци или при пациенти с подагра, Zurampic няма клинично значими взаимодействия с НСПВС (напроксен и индометацин), кетидин, аторвастатин, варфарин, репаглинид, толбутамид, фебуксостат или алопуринол. Zurampic леко понижава експозицията на оксипуринол (субстрат на URAT1), основният метаболит на алопуринол; въпреки това, понижаващият пикочната киселина ефект на комбинацията с алопуринол е бил значително по-голям, отколкото при самостоятелното приложение на което и да е от двете вещества.

Ефект на други лекарствени продукти върху лезинурад

Инхибитори и индуктори на CYP2C9

Експозицията на лезинурад се повишава, когато се прилага едновременно с инхибитори на CYP2C9. Флуконазол, който е умерен CYP2C9 инхибитор, повишава AUC (56%) и C_{max} (38%) на лезинурад, както и количеството непроменен лезинурад, който се екскретира чрез урината. Амиодарон, който е друг умерен CYP2C9 инхибитор, се очаква също да повлияе фармакокинетиката на лезинурад в подобна степен. Поради това се препоръчва Zurampic да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат умерени инхибитори на CYP2C9. Експозицията на лезинурад се очаква да се понижи, когато се прилага едновременно с

индуктори на CYP2C9 (напр. карбамазепин, умерен CYP2C9 индуктор). Когато Zurampic се прилага едновременно със CYP2C9 индуктор, трябва да се следи за понижена ефикасност.

Рифампицин

Рифампин, който е ОАТР инхибитор и CYP2C9 индуктор, понижава експозицията на лезинурад и леко намалява количеството непроменен лезинурад, който се екскретира в урината, без клинично свързан ефект. Липсата на наблюдавано взаимодействие може да се дължи на комбинирането на индукция на CYP2C9 и инхибиране на ОАТР1В1 и 1В3.

Инхибитори на епоксид хидролазата

Инхибиторите на микрозомалната епоксид хидролаза (mEH) (например, валпроева киселина, валпромид) могат да повлияят метаболизма на лезинурад. Zurampic не трябва да се прилага с инхибитори на mEH.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на лезинурад при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Zurampic по време на бременност. Пациентите от женски пол с детероден потенциал не трябва да се осланят само на хормонална контрацепция, когато приемат Zurampic (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват екскреция на лезинурад в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Zurampic не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на лезинурад върху фертилитета при хора не е проучван. При плъхове лезинурад няма ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лезинурад не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Zurampic 200 mg е оценена в клинични проучвания фаза III с комбинирана терапия (включително разширени проучвания). Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение със Zurampic 200 mg са грип, гастро-езофагиална рефлуксна болест, главоболие и повишен креатинин в кръвта. Сериозните нежелани реакции бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане и нефролитиаза се наблюдават нечесто (по-малко от 1 случай на 100 пациенти) (вж. Таблица 1). В клиничните проучвания повечето нежелани реакции са били леки или умерени по интензитет, и са отшумели при продължаване на терапията със Zurampic. Най-честата нежелана реакция, която е довела до прекъсване на терапията със Zurampic, е повишен креатинин в кръвта (0,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани по честота и системо-органен клас. Категориите на честотата са определени по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

В Таблица 1 са изброени нежеланите реакции, установени в клинични проучвания при пациенти, получаващи Zurampic 200 mg веднъж дневно в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, алопуринол или фебуксостат.

Таблица 1 Нежелани реакции по системо-органен клас и честота

Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Грип		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност*
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация	
Нарушения на нервната система	Главоболие		
Стомашно-чревни нарушения	Гастро-езофагеална рефлуксна болест		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност** Бъбречно увреждане Нефролитиаза	
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта		

* Фотодерматит, реакции на фоточувствителност, алергичен дерматит, сърбеж и уртикария.

** Включва предпочитаните термини: бъбречна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност и остра бъбречна недостатъчност.

Описание на избрани нежелани реакции

Бъбречни събития

Zurampic предизвиква повишение на бъбречната екскреция на пикочната киселина, което може да поведе до преходно повишаване на серумния креатинин, нежелани реакции, свързани с бъбреците и камъни в бъбреците. Въпреки че са проучвани и други дози, препоръчителната доза Zurampic е 200 mg веднъж дневно в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата.

В три 12-месечни плацебо-контролирани клинични проучвания на Zurampic, в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, спрямо самостоятелно приложение на инхибитор на ксантин оксидазата (плацебо), повишаване на серумния креатинин между 1,5 и 2 пъти над изходното ниво е настъпило при 3,9% от пациентите на Zurampic 200 mg, 10,0% от пациентите на Zurampic 400 mg и 2,3% при плацебо; повишаване на серумния креатинин 2 пъти или повече над изходното ниво е настъпило при 1,8% от пациентите на Zurampic 200 mg, при 6,7% от

пациентите на Zurampic 400 mg и при 0% при плацебо. Това повишаване на серумния креатинин обикновено отзвучава, в повечето случаи без прекъсване на лечението. Нежелани реакции, свързани с бъбреците, се съобщават при пациентите, лекувани със Zurampic 200 mg (5,7%) и Zurampic 400 mg (11,8%), в сравнение с плацебо (4,5%), като водят до преустановяване на лечението съответно при 1,2%, 3,3% и 1% (вж. точка 4.4). Най-честата нежелана реакция, свързана с бъбреците, е повишаване на креатинина в кръвта (4,3% при Zurampic 200 mg и 7,8% при Zurampic 400 mg, в сравнение с 2,3% при плацебо). При пациентите с умерено бъбречно увреждане, честотата на нежелани реакции, свързани с бъбреците, е подобна във всички групи на лечение: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) и плацебо (13,3%). Сериозни нежелани реакции, свързани с бъбреците, например остра бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане, се съобщават при пациенти, лекувани със Zurampic 400 mg (1%) и плацебо (0,4%), и не се съобщават при нито един пациент на Zurampic 200 mg. Когато се включат дългосрочните разширени проучвания с комбинирана терапия, честотата на сериозни нежелани реакции, свързани с бъбреците (включително остра бъбречна недостатъчност), на 100 пациентогодини експозиция, е съответно 0,4 и 1,4 при Zurampic 200 mg и Zurampic 400 mg, в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата (вж. точки 4.2 и 4.4). Данните от дългосрочните разширени проучвания на 24-тия месец показват профил на бъбречна безопасност, съответстващ на наблюдавания при плацебо-контролираните проучвания.

В едно 6-месечно двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване на монотерапия със Zurampic, нежелани реакции, свързани с бъбреците, и сериозни нежелани реакции, свързани с бъбреците (включително остра бъбречна недостатъчност), се съобщават съответно при 17,8% и 4,7% от пациентите, получаващи само Zurampic 400 mg, и не се съобщават при нито един от пациентите, получаващи плацебо (вж. точки 4.2 и 4.4). Следните сериозни нежелани реакции, свързани с бъбреците: бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане се съобщават съответно при 1,9%, 1,9% и 0,9% от случаите, при пациенти, получаващи Zurampic 400 mg като монотерапия и не се съобщават при нито един от пациентите, получаващи плацебо. Тъй като честотата на тежки нежелани реакции, свързани с бъбреците, се е повишила при монотерапията в сравнение с комбинираната терапия с инхибитор на ксантин оксидазата, Zurampic не трябва да се използва като монотерапия (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациенти с анамнеза за камъни в бъбреците са допускани за включване в 12-месечните проучвания на Zurampic в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата. В тези проучвания, нежелани реакции с камъни в бъбреците (най-често нефролитиаза) се съобщават при пациентите, лекувани със Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) и плацебо (1,7%).

Безопасност по отношение на сърдечносъдовата система

В рандомизирани двойно слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания с комбинирана терапия, честотата на пациенти с оценени тежки сърдечносъдови нежелани събития (СС смърт, нефатален инфаркт на миокарда или нефатален инсулт), при експозиция от сто пациентогодини, е била: 0,71 (95% CI 0,23; 2,21) за плацебо, 0,96 (95% CI 0,36; 2,57) за Zurampic 200 mg и 1,94 (95% CI 0,97; 3,87) за Zurampic 400 mg, когато са прилагани в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата. Не е установена причинно-следствена връзка със Zurampic. Всички пациенти с тежки сърдечносъдови нежелани събития, лекувани със Zurampic 200 mg, имат анамнеза за сърдечна недостатъчност, инсулт или инфаркт на миокарда.

Post hoc анализи при подгрупа пациенти с висок сърдечносъдов риск на изходно ниво (дефиниран като преходна исхемична атака, стенокардия, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, периферна съдова болест и/или инсулт) показват, че честотата на тежки сърдечносъдови нежелани събития е 1/52 при плацебо и 4/53 при Zurampic 200 mg, когато е използван в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата.

Свръхчувствителност

Редки случаи на свръхчувствителност (фотодерматит, реакции на свръхчувствителност, алергичен дерматит, пруритус и уртикария) са съобщени при лезинурад по време на

клиничната програма. Нито един от тези случаи не е бил сериозен и не е наложил хоспитализация.

Други специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Като цяло не са наблюдавани различия по отношение на безопасността на Zurampic при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (eCrCL от 30-89 mL/min) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране и симптомите на предозиране не са установени. В случай на предозиране, пациентите трябва да се лекуват със симптоматични и поддържащи грижи, включително адекватно хидратиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни препарати, препарати, повишаващи екскрецията на пикочната киселина
АТС код: M04AB05

Механизъм на действие

Лезинурад е селективен инхибитор на реабсорбцията на пикочната киселина, който инхибира транспортера на пикочната киселина URAT1. URAT1 е отговорен за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната пикочна киселина от лумена на бъбречния тубул. Като инхибира URAT1, лезинурад повишава екскрецията на пикочната киселина и така понижава серумната пикочна киселина (сПК). Лезинурад инхибира също и OAT4, транспортер на пикочната киселина, участващ в хиперурикемията, индуцирана от диуретици.

Лезинурад, в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, повишава екскрецията на пикочна киселина и намалява производството на пикочна киселина, в резултат на което има по-голямо намаляване на сПК. Лезинурад трябва да се използва само в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, защото употребата на тази комбинация намалява количеството пикочна киселина, което е налично за екскреция, и понижава риска от нежелани реакции, свързани с бъбреците.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху серумната пикочна киселина и екскрецията на пикочна киселина в урината

При здрави доброволци, лезинурад 200 mg понижава нивата на сПК, и повишава бъбречния клирънс и фракционната екскреция на пикочната киселина. Средното намаляване на сПК след самостоятелно приложение на Zurampic 200 mg е приблизително 46% и 26%, съответно 6 часа и 24 часа след приложение. Когато Zurampic 200 mg се добави към инхибитор на ксантин

оксидазата (напр. фебуксостат), се наблюдава допълнително понижаване на сПК, съответно с 25% и 19% след приложение.

Ефекти върху сърдечната реполяризация

Лезинурад при дози до 1 600 mg не показва ефект върху ЕКГ параметрите (включително QTc-интервала) при здрави доброволци.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Zurampic 200 mg и 400 mg веднъж дневно е проучвана в три многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания, при 1 537 възрастни пациенти (13% от тези пациенти са били в старческа възраст ≥ 65 години) с хиперурикемия и подагра, в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, алопуринол (CLEAR1 и CLEAR2) или фебуксостат (CRYSTAL). Всички проучвания са с продължителност 12 месеца и пациентите са получавали колхицин или НСПВС по време на първите 5 месеца на лечение с лезинурад за профилактика на подагрозни кризи.

Въз основа на тези проучвания, Zurampic се препоръчва само като доза от 200 mg веднъж дневно в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Zurampic като допълнение към алопуринол при недостатъчно повлияващи се пациенти
CLEAR1 и CLEAR2 включват пациенти с подагра, които са на установена доза алопуринол най-малко 300 mg (или 200 mg при умерено бъбречно увреждане), имат нива на серумна пикочна киселина над 6,5 mg/dl, и съобщават най-малко 2 подагрозни кризи през предшестващите 12 месеца. В двете проучвания 61% от пациентите имат леко или умерено бъбречно увреждане и 19% имат тофи на изходно ниво. Пациентите продължават своята доза алопуринол и са рандомизирани 1:1:1 да получават Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg или плацебо веднъж дневно.

Първичната крайна точка за ефикасност в CLEAR1 и CLEAR2 е процентът пациенти, достигнали таргетното ниво на серумна пикочна киселина по-малко от 6 mg/dl към месец 6. В двете проучвания, значимо повече пациенти, лекувани със Zurampic 200 mg в комбинация с алопуринол, достигат таргетното ниво на серумна пикочна киселина под 6 mg/dl към месец 6 и към месец 12, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо в комбинация с алопуринол (вж. Таблица 2).

Устойчивостта на отговор се проявява при по-голям процент пациенти, лекувани със Zurampic 200 mg в комбинация с алопуринол, които постигат таргетното ниво на серумната пикочна киселина при всяко посещение, в продължение на 3 последователни месеца (месеци 4, 5 и 6), в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо в комбинация с алопуринол (вж. Таблица 2).

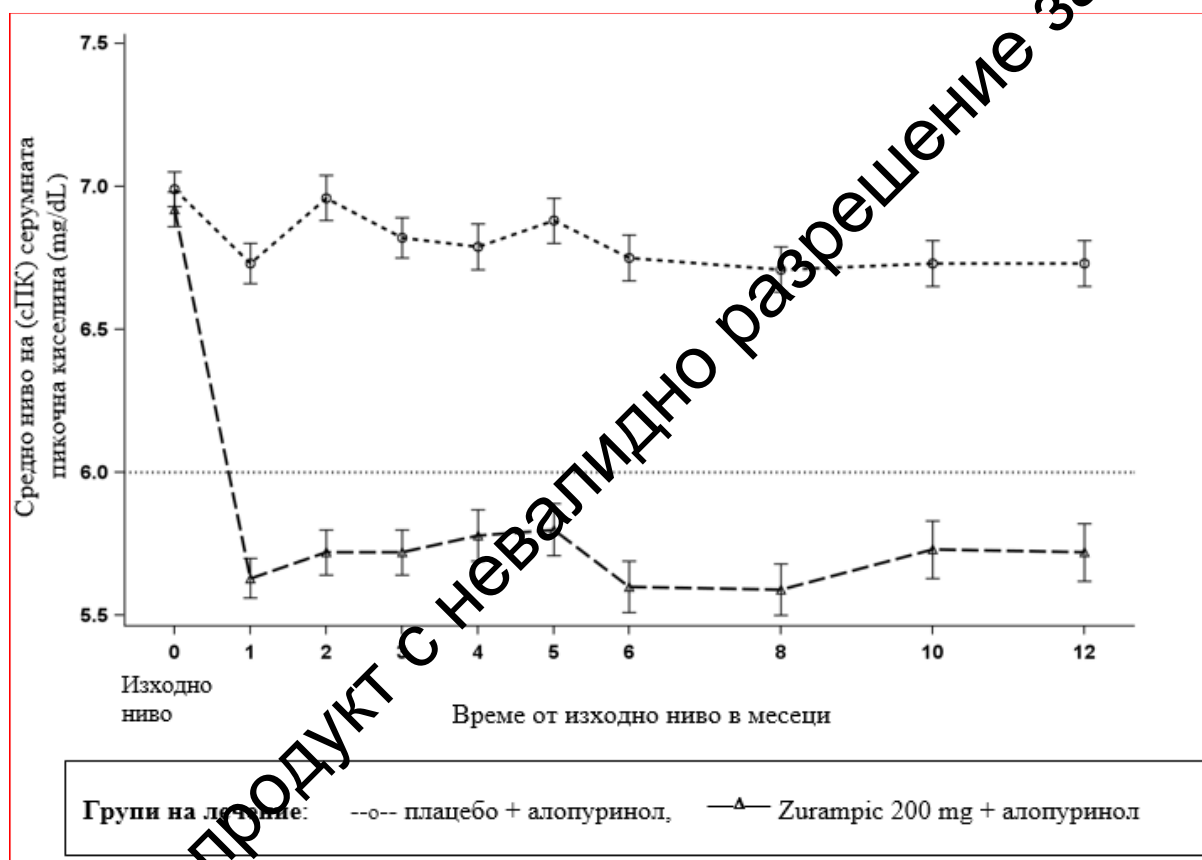
Таблица 2. Процент пациенти, които са постигнали таргетни нива на серумна пикочна киселина (<6 mg/dl) със Zurampic в комбинация с алопуринол – Сборни данни от проучванията CLEAR1 и CLEAR2

	Процент пациенти, които постигат таргетна серумна пикочна киселина (<6,0 mg/dl) N (%)		Разлика в процентите (95% C.I.)
Времева точка	Плацебо + алопуринол N=407	Zurampic 200 mg + алопуринол N=405	Zurampic 200 mg спрямо плацебо
месеци 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26

			(0,21; 0,32)
месец 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
месец 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Zurampic, добавен към алопуринол, незабавно понижава средните нива на серумната пикочна киселина, в сравнение с плацебо, като това понижение се задържа дългосрочно при пациентите, които продължават лечението (вж. Фигура 1).

Фигура 1 Средни нива на серумната пикочна киселина в сборни клинични проучвания със Zurampic в комбинация с алопуринол при пациенти с неадекватен отговор (сПК ≥ 6 mg/dl) на алопуринол, прилаган самостоятелно



Във всяко от проучванията, по-голям процент пациенти, лекувани със Zurampic 200 mg в комбинация с алопуринол, в сравнение с плацебо в комбинация с алопуринол, достигат серумна пикочна киселина под 5 mg/dl към месец 6 (CLEAR1: 29% спрямо 10%; CLEAR2: 35% спрямо 5%).

Zurampic в комбинация с фебуксостат при подагра с тофи

За проучването CRYSTAL са включени пациенти с подагра с измерими тофи. Пациентите получават фебуксостат 80 mg веднъж дневно в продължение на 3 седмици и след това са рандомизирани 1:1:1 да получават веднъж дневно Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg или плацебо, в комбинация с фебуксостат. 66% от пациентите имат леко или умерено бъбречно увреждане. 50% от пациентите са имали изходно ниво на сПК $\geq 5,0$ mg/dl след 3 седмици на лечение самостоятелно с фебуксостат.

Zurampic, добавен към фебуксостат, незабавно понижава средните нива на серумната пикочна киселина, в сравнение с плацебо, като това понижение се задържа дългосрочно при пациентите, които продължават лечението.

В подгрупата пациенти с изходно ниво на сПК $\geq 5,0$ mg/dl след 3 седмици на терапия с фебуксостат е била постигната значима разлика при всички посещения в проучването за Zurampic 200 mg в комбинация с фебуксостат, в сравнение с плацебо в комбинация с фебуксостат (вж. Таблица 3).

Таблица 3 Дял на пациентите със сПК $\geq 5,0$ mg/dl на изходно ниво, които постигат таргетно ниво на серумна пикочна киселина (<5 mg/dl) при комбинация на Zurampic с фебуксостат

	Дял на пациентите, които постигат таргетно ниво на серумна пикочна киселина ($<5,0$ mg/dl) N(%)		Разлика в процентите (95% CI)
Времева точка	плацебо + фебуксостат 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + фебуксостат 80 mg N=59	Zurampic 200 mg спрямо плацебо
месеци 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12; 0,42)
месец 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03; 0,38)
месец 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05; 0,39)

Първична крайна точка при пациенти с бързо увреждане

В съответствие с общата популация, процентът на пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (eCrCl 30-89 mL/min), които са постигнали таргетните нива на серумна пикочна киселина на месец 6, е 56% със Zurampic 200 mg, спрямо 29% при плацебо, когато е добавен към алопуринол, и 40% със Zurampic 200 mg, спрямо 26% при плацебо, когато е добавен фебуксостат, при пациентите със сПК $\geq 5,0$ mg/dl на изходно ниво.

Клинични резултати - подагрозни кризи, изискващи лечение

Честотата на подагрозните кризи, изискващи лечение, е ниска и сравнима с плацебо през последните 6 месеца от рандомизирания проучвания (след преустановяване на профилактиката на подагрозните кризи) със средни скорове нула. В дългосрочните неконтролирани разширени клинични проучвания честотата на подагрозните кризи, изискващи лечение, допълнително се е понижала при 60% от пациентите, които са се включили в продължението на проучванията, и са продължили лечението със Zurampic 200 mg в комбинация с алопуринол или фебуксостат за една допълнителна година на лечение.

Клинични резултати - разнасяне и намаляване на тофите

В CRYSTAL процентът на участниците с пълно разнасяне (определено като 100% разнасяне на най-малко една таргетна тофа, като нито един тофус не показва прогресия) на ≥ 1 таргетен тофус е по-висок в групата, лекувана със Zurampic 200 mg в комбинация с фебуксостат, в сравнение с плацебо в комбинация с фебуксостат, въпреки че разликата не е статистически значима (26% в сравнение с 21%). След продължаване на лечението със Zurampic 200 mg в комбинация с фебуксостат за още до 24 месеца, процентът на лицата, които са получили пълно отзвучаване на най-малко една таргетна тофа, се е увеличил до 53%.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания със Zurampic във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение и профилактика на хиперурикемия (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на лезинурад е приблизително 100%. Лезинурад се резорбира бързо след перорално приложение. След приложение на единична перорална доза лезинурад след хранене или на гладно, се достигат максимални плазмени концентрации (C_{max}) в рамките на 1 до 4 часа. C_{max} и AUC на лезинурад се увеличават пропорционално при единични дози лезинурад от 5 до 1 200 mg. След хранене, след единична доза лезинурад 200 mg, средно геометричните стойности на C_{max} и AUC на лезинурад са съответно 6 µg/ml и 29 µg·h/ml. Богатата на мазнини храна не оказва привидно влияние върху фармакокинетиката на лезинурад. В клиничните проучвания Zurampic е прилаган с храна, защото понижаването на серумната пикочна киселина се подобрява след хранене.

Zurampic се прилага като 50:50 комбинация от атропизомери на лезинурад. Съотношението на AUC (0-24) на атропизомер 1 към тази на атропизомер 2 е 44:56, тъй като атропизомер 1 претърпява по-продължителен метаболизъм от атропизомер 2, което води до по-ниска плазмена експозиция на атропизомер 1 в сравнение с атропизомер 2.

Разпределение

Лезинурад се свързва във висока степен с плазмените протеини (над 98%), предимно с албумин. Свързването с плазмените протеини не се променя значимо при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Средният обем на разпределение на лезинурад в стационарно състояние е приблизително 20 L след интравенозно приложение. Средното съотношение плазма/кръв на AUC и C_{max} на лезинурад е приблизително 1,8, което показва, че радиоактивността се намира главно в плазменото пространство и не навлиза или не се разпределя в голяма степен в червените кръвни клетки.

Биотрансформация

Лезинурад се подлага на оксидативен метаболизъм главно чрез цитохром P450 (CYP) 2C9 до междинен метаболит M3, който не се открива *in vivo*), и впоследствие се метаболизира чрез mEH до метаболит M4. CYP1A1, CYP2C19 и CYP3A имат минимално участие в метаболизма на лезинурад. Атропизомер 1 се метаболизира екстензивно чрез CYP2C9, докато атропизомер 2 се метаболизира минимално чрез CYP2C9 и CYP3A4. Не е ясно дали плазмената експозиция на метаболитите е минимална. Не е известно метаболитите да допринасят за ефектите на понижаване на пикочната киселина на лезинурад.

Елиминация

Бъбречният клирънс е 25,6 mL/min (CV=56%). Лезинурад се свързва във висока степен с протеините и бъбречният клирънс е висок (в сравнение с обичайната скорост на гломерулна филтрация при хора), което показва, че активната секреция играе важна роля при бъбречната екскреция на лезинурад. В рамките на 7 дни след еднократно приложение на изотопно маркиран лезинурад, 63% от приложената радиоактивна доза се открива в урината, а 32% от приложената радиоактивна доза се открива във фекалиите. Повечето от радиоактивността, открита в урината (>60% от дозата), се появява през първите 24 часа. Непромененият лезинурад в урината е приблизително 30% от дозата. Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) на лезинурад е приблизително 5 часа след единична доза. Лезинурад не кумулира след многократно приложение.

Линейност/нелинейност

След многократно приложение на Zurampic веднъж дневно, няма данни за зависимости от времето промени във фармакокинетичните свойства и пропорционалността на дозата се запазва.

In vitro оценка на взаимодействия

Лезинурад се метаболизира основно чрез CYP2C9 и mEH и в по-малка степен чрез CYP1A1, CYP2C19 и CYP3A. *In vitro* лезинурад е инхибитор на CYP2C8, но не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и mEH. В допълнение, лезинурад е *in vitro* индуктор на CYP2B6 и CYP3A чрез CAR/PXR. *In vivo* лезинурад не е нито инхибитор, нито индуктор на CYP2C9 и 2C8, но е слаб до умерен индуктор на CYP3A. CYP2B6 не е проучван *in vivo*.

Лезинурад е субстрат на OATP1B1, OAT1, OAT3 и OCT1. *In vitro* лезинурад е инхибитор на OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 и OCT1 при клинично значими плазмени концентрации. Обаче *in vitro* активността на OATP1B1, OAT1, OAT3 и OCT1 не се повлиява от лезинурад. Лезинурад не е *in vitro* инхибитор на P-гликопротеин, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 и MATE2-K.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При популационния фармакокинетичен анализ на клиничните данни при пациенти с подагра, лекувани в продължение на 12 месеца, се изчислява повишението на експозицията на лезинурад с приблизително 12%, 31% и 65%, съответно при пациентите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция.

След приложение на единична доза лезинурад на лица с бъбречно увреждане, в сравнение с лица с нормална бъбречна функция, C_{max} и AUC на лезинурад са съответно, 36% и 30% по-високи (200 mg) при пациентите с леко бъбречно увреждане ($eCrCL$ 60 до 89 mL/min), 20% и 73% по-високи (200 mg), и 3% и 50% по-високи (400 mg) при пациентите с умерено бъбречно увреждане ($eCrCL$ 30 до 59 mL/min), и 18% по-високи и 113% по-високи (400 mg) при пациентите с тежко бъбречно увреждане ($eCrCL$ <30 mL/min).

Чернодробно увреждане

След приложение на единична доза лезинурад 400 mg при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане, C_{max} на лезинурад е сравнима, а AUC на лезинурад е съответно със 7% и 33% по-висока, в сравнение с лицата с нормална чернодробна функция. Извършва клиничен опит при пациенти с тежко (Child-Pugh клас C) чернодробно увреждане.

Слаби метаболитатори на CYP2C9

Приблизително половината от пероралната доза лезинурад се очисти чрез CYP2C9 метаболитизъм. Ефектът на генотипа CYP2C9 върху фармакокинетиката на лезинурад е проучен при 8 здрави лица и 59 пациента с подагра, след ежедневно приложение на лезинурад в диапазон от 200 mg до 600 mg, при отсъствие или наличие на инхибитор на ксантин оксидазата. При доза от 400 mg, в сравнение със силните CYP2C9 метаболитатори (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), се наблюдават повишени експозиции на лезинурад при умерените CYP2C9 метаболитатори (CYP2C9 *1/*3 [N=4], повишение на AUC с приблизително 22%) и при слабите CYP2C9 метаболитатори (CYP2C9 *3/*3 [N=1], повишение на AUC с приблизително 111%), придружени от по-висока бъбречна екскреция на лезинурад. Индивидуалните стойности, обаче, са изцяло в границите, наблюдавани при лицата, които са силни метаболитатори.

Пациентите, за които е известно или се подозира, че са слаби CYP2C9 метаболитатори, въз основа на предишна анамнеза или опит с други субстрати на CYP2C9, трябва да използват Zurampic с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Други специални популации

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, възрастта, полът, расата и етническата принадлежност нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лезинурад. Въз основа на симулация с фармакокинетични модели, при пациенти с умерено бъбречно увреждане и намалена CYP2C9 активност (едновременно прилагане на CYP2C9 инхибитор или слаб метаболитатор на CYP2C9) се предвижда увеличение на AUC с приблизително 200% в сравнение с тези с нормална бъбречна функция и ненарушена CYP2C9 активност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

хипромелоза
микрокристална целулоза
лактоза монохидрат
кросповидон тип А
магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

хипромелоза
титанов диоксид
триацетин
индигокармин
брилянтно синьо FCF

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен блистер (PVC/PVDC/алуминий) по 10 или 14 таблетки (календарен блистер).
Опаковки по 10, 28, 30, 98 таблетки в неперфорирани блистери.
Опаковки по 100 x 1 филмирани таблетки в перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Германия
Тел.: +49-241-569-0

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1080/001 10 филмирани таблетки
EU/1/15/1080/002 28 филмирани таблетки
EU/1/15/1080/003 30 филмирани таблетки
EU/1/15/1080/004 98 филмирани таблетки
EU/1/15/1080/005 100 x 1 филмирани таблетки (еднодозови блистери)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД/ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПУР трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да бъде изследван сърдечносъдовия риск, свързан с експозиция на лезинурад,	2-ро тримесечие

предимно при пациенти с анамнеза за сърдечносъдови нарушения, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от обсервационно проспективно проучване съгласно съгласуван протокол.	на 2019 г.
---	-------------------

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zurampic 200 mg филмирани таблетки
лезинурад

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирани таблетка съдържа 200 mg лезинурад.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕТО ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1080/001 10 филмирани таблетки
EU/1/15/1080/002 28 филмирани таблетки
EU/1/15/1080/003 30 филмирани таблетки
EU/1/15/1080/004 98 филмирани таблетки
EU/1/15/1080/005 100 x 1 филмирани таблетки (еднодозови блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zurampin 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР НЕПЕРФОРИРАН (10 ТАБЛЕТКИ)

БЛИСТЕР ПЕРФОРИРАН ЕДНОДОЗОВ

БЛИСТЕР НЕПЕРФОРИРАН (14 ТАБЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zurampic 200 mg таблетки
лезинурад

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн вт ср чт пт сб нд

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zurampic 200 mg филмирани таблетки

лезинурад (lesinurad)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на друг човек. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, не описани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zurampic и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zurampic
3. Как да приемате Zurampic
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zurampic
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zurampic и за какво се използва

Zurampic съдържа активната съставка лезинурад и се използва за лечение на подагра при възрастни пациенти чрез понижаване на нивата на пикочната киселина в кръвта. Zurampic трябва да се приема заедно с алопуринол или фебуксостат, които са лекарства, наречени „инхибитори на ксантин оксидазата“, и също се използват за лечение на подагра, като понижават количеството на пикочна киселина в кръвта Ви.

Вашият лекар ще Ви предпише Zurampic, ако лекарството, което приемате в момента, не контролира подаграта Ви. Трябва да използвате Zurampic заедно с алопуринол или фебуксостат.

Как действа Zurampic:

Подаграта е вид артрит, причинен от натрупването на уратни кристали около ставите. Като понижават количеството на пикочната киселина в кръвта Ви, Zurampic спира това натрупване и може да предотврати допълнително увреждане на ставите.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zurampic

Не приемайте Zurampic:

- ако сте алергични към лезинурад или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате „синдром на туморен лизис“ - бързо разграждане на ракови клетки, което може да причини високи нива на пикочната киселина;

- ако имате „синдром на Леш-Нихан” - рядка наследствена болест, започваща в детството, при която има твърде много пикочна киселина в кръвта;
- ако бъбреците Ви функционират много лошо или имате терминална бъбречна недостатъчност;
- ако имате бъбречна трансплантация;
- ако сте на бъбречна диализа.

Не приемайте Zurampic, ако нещо от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zurampic.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zurampic.

Внимавайте за нежелани реакции

Zurampic може да причини сериозни проблеми с бъбреците (вижте точка 4), които се проявяват по-често, когато Zurampic се приема самостоятелно (вижте точка 3). Вашият лекар може да Ви каже да си направите изследвания, за да провери как работят бъбреците Ви.

Информирайте Вашия лекар преди да приемете Zurampic, ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност или други сърдечни проблеми.

Ако подагратата Ви се влоши

Някои хора може да имат повече подагрозни пристъпи (подагрозни кризи), когато започнат за употребяват Zurampic, и през първите седмици или месеци на лечение. Ако това се случи, продължавайте приема на Zurampic и говорете с Вашия лекар или фармацевт. Лекарството продължава да действа за намаляване на пикочната киселина. С времето, подагрозните кризи ще възникват по-рядко, ако продължавате да приемате Zurampic, както Ви е казал Вашият лекар.

Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, като колхицин и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ). Те ще помогнат да се предотвратят или да се лекуват симптомите на подагрозни кризи (като внезапна или силна болка и подуване на става). Вашият лекар ще Ви каже колко време да приемате тези допълнителни лекарства.

Изследвания и прегледи

Вашият лекар ще проверява как работят бъбреците Ви преди началото и по време на лечението със Zurampic. Вашият лекар може да помисли за спиране на Zurampic, ако кръвните Ви изследвания показват промени в работата на бъбреците (повишаване на нивата на креатинина в кръвта) или ако получите симптоми на бъбречни проблеми. Вашият лекар може да Ви каже да подновите лечението със Zurampic, когато бъбречната Ви функция се подобри.

Деца и юноши

Zurampic не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Zurampic

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Zurampic може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства могат да повлияят начина на действие на Zurampic.

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства, тъй като те може да взаимодействат със Zurampic, и Вашият лекар е необходимо да знае:

- ацетилсалицилова киселина – за облекчаване на температура и болка – с дози над 325 mg на ден;

- лекарства за лечение на високо кръвно налягане, например амлодипин;
- лекарства за лечение на високи нива на холестерола, например симвастатин;
- флуконазол - за лечение на гъбични инфекции;
- амиодарон - за лечение на проблеми със сърдечния ритъм;
- валпроева киселина, валпромид или карбамазепин - за лечение на припадъци (гърчове), нарушения на настроението и предотвратяване на мигрена;
- силденафил - за лечение на еректилна дисфункция;
- контрацептиви, използвани за предотвратяване на бременност, включително перорални контрацептиви (като „хапчето”), инжекции, пластири и импланти;
- рифампин – за лечение на туберкулоза;
- варфарин – за предотвратяване на образуване на съсиреци в краката, белите дробове, мозъка и сърцето, и лечението им.

Ако нещо от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zurampic.

Бременност и кърмене

Трябва да избягвате приема на Zurampic по време на бременност или ако кърмите. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Zurampic да повлияе способността Ви за шофиране на кола или работа с никакви инструменти или машини.

Zurampic съдържа лактоза

Таблетките Zurampic съдържат лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

3. Как да приемате Zurampic

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Zurampic трябва винаги да се приема заедно с Вашата сутрешна доза алопуринол или фебуксостат. Неспазването на тези указания може да повиши риска от нежелани реакции от страна на бъбреците (вижте точка 4).

Колко да приемате

Препоръчителната доза е 1 таблетка от 200 mg веднъж на ден, сутрин. Не взимайте повече от една (1) таблетка Zurampic на ден.

Прием на това лекарство

- Вземайте го сутрин с храна и вода.
- Приемайте Zurampic по едно и също време, заедно със сутрешната доза инхибитор на ксантин оксидазата – алопуринол или фебуксостат. Ако приемате Zurampic самостоятелно, вероятността да получите проблеми с бъбреците може да е по-голяма.
- Пийте много вода през деня. Добре е да пиете по два литра.

Ако спрете приема на инхибитора на ксантин оксидазата, трябва да спрете също и приема на Zurampic. Zurampic не трябва никога да се приема без инхибитор на ксантин оксидазата. Неспазването на тези указания може да повиши риска от нежелани реакции от страна на бъбреците.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zurampic

Ако приемете повече от необходимата доза от това лекарство, говорете с лекар или идете в най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Zurampic

Ако пропуснете доза Zurampic, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Изчакайте и вземете следващата си доза Zurampic със следващата сутрешна доза алопуринол или фебуксостат. Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни относно приема на следващата доза.

Ако сте спрели приема на Zurampic

Не спирайте приема на Zurampic, без да се посъветвате с Вашия лекар, дори ако се чувствате по-добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции - нечести - може да засегнат до 1 на 100 души:

Спрете приема на Zurampic и веднага се обърнете към лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции, тъй като те може да са признаци на проблем с бъбреците – може да се нуждаете от спешно лечение:

- болка в кръста (под ребрата и над тазобедрената става);
- гадене, повръщане;
- промени в уринирането или затруднено уриниране;
- чувство на умора или неразположение, или загуба на апетит.

Други нежелани реакции включват:

Чести - може да засегнат до 1 на 10 души:

- грип;
- главоболие;
- повишаване на количеството на креатинин в кръвта – установява се при изследвания;
- киселини (киселинен рефлукс).

Нечести - може да засегнат до 1 на 100 души:

- камъни в бъбреците;
- дехидратация (загуба на твърде много течности от организма).

Редки - може да засегнат до 1 на 1 000 души:

- кожни реакции, включително зачервяване, сърбеж, надигнат обрив (копривна треска) и кожен обрив при излагане на слънчева светлина.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zurampic

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистерното фолио след “Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zurampic

- Активното вещество е лезинурад.
- Всяка филмирана таблетка (таблетка) Zurampic от 200 mg съдържа 200 mg лезинурад.
- Другите съставки са:
 - ядро на таблетка: хипромелоза, микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2), кросповидон, магнезиев стеарат;
 - филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид, триацетин, индигокармин, брилянтно синьо FCF.

Как изглежда Zurampic и какво съдържа опаковката

Zurampic 200 mg: синя, овална филмирана таблетка с размери 5,7 x 12,9 mm, гравирана с “LES200” от едната страна.

Zurampic 200 mg таблетки се предоставят в прозрачни блистери в опаковки по 10, 28, 30 или 98 таблетки в неперфорирани блистери, и по 100 x 1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Германия
Тел.: +49-241-569-0

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

България
Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Lietuva
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

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

Deutschland

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

Irland

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

1932 Sint-Stevens-Woluwe
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 290 52 00
beinfo@grunenthal.com

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Nederland

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

Norge

Grünenthal Norway AS
C.J. Hambros Place 2C
0164 Oslo
Tlf: +47 22095034

Österreich

Grünenthal GmbH
Caporus 21, Liebermannstraße A01/501
A-1035 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 550-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Portugal

Grünenthal, S.A.
Alameda Fernão Lopes, 12-8.º A
P-1495 - 190 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

Italia

Grünenthal Italia S.r.l.

Tel: +39 02 4305 1

Κύπρος

Grünenthal GmbH

Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH

Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

Grünenthal GmbH

Puh/Tel: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB

Frösundaviks allé 15

169 70 Solna

Tel: +46 (0)86434060

United Kingdom

Grünenthal Ltd

1 Stokenchurch Business Park

Ibstone Road, HP14 3FE – UK

Tel: +44 (0)870 351 8960

medicalinformationuk@grunenthal.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба