

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zurampic 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje lesinuradum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 52,92 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oválné modré tablety o rozměrech 5,7 x 12,9 mm s vyraženým „LES200“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zurampic je indikován, v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy, k přídatné léčbě hyperurikémie u dospělých pacientů se dnou (s tofy nebo bez tofů), pokud nebylo dosaženo cílových hodnot kyseliny močové v séru odpovídající dávkou samotného inhibitory xantin oxidázy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Zurampic je 200 mg jednou denně ráno. To je současně též maximální dávka (viz bod 4.4).

Přípravek Zurampic tablety se musí podat současně s ranní dávkou inhibitory xantin oxidázy, tj. alopurinolem nebo febuxostatem. Doporučená minimální dávka alopurinolu je 300 mg, nebo 200 mg u pacientů se středně závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] 30-59 ml/min). Pokud je léčba inhibitory xantin oxidázy přerušena, musí se přerušit i léčba přípravkem Zurampic.

Pacienti mají být poučeni, že nedodržování těchto opatření může zvýšit riziko ledvinových příhod (viz bod 4.4).

Pacienti mají být poučeni, že je nutné dodržovat pitný režim (např. 2 litry tekutin denně).

Cílová hodnota kyseliny močové v séru je nižší než 6 mg/100 ml (360 μ mol/l). U pacientů s tofy nebo přetrvávajícími symptomy onemocnění, je cílová hodnota menší než 5 mg/100 ml (300 μ mol/l). Kontrolu dosažení cílové hodnoty kyseliny močové v séru, lze provést již 4 týdny po zahájení léčby přípravkem Zurampic.

Profylaxi vzplanutí dny kolchicinem nebo nesteroidními antirevmatiky (NSA) se doporučuje provádět po dobu nejméně 5 měsíců od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávky v závislosti na věku není nutná (viz bod 5.2); avšak u starších pacientů je více pravděpodobné snížení funkce ledvin (viz doporučené dávkování u poruchy funkce ledvin). Zkušenosti u velmi starých pacientů (≥ 75 let) jsou omezené (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Zurampic se nesmí zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl méně než 30 ml/min), u pacientů v konečné fázi renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze (viz body 4.3 a 4.4). Na základě svého mechanismu účinku nemusí být u těchto pacientů lesininný účinný (viz bod 5.1). Léčba přípravkem Zurampic se nesmí zahajovat u pacientů po transplantaci ledvin.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30-89 ml/min) není nutná úprava dávkování (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Přípravek Zurampic je třeba používat opatrně u pacientů s CrCl 30 až méně než 45 ml/min (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Použití přípravku Zurampic u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno; a proto nelze dát doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zurampic u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Zurampic se má užívat ráno s jídlem a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se syndromem nádorového rozpadu nebo syndromem Lesch-Nyhan.

Těžké poškození funkce ledvin (CrCl menší než 30 ml/min), konečné stádium renálního onemocnění, pacienti po transplantaci ledvin nebo pacienti na dialýze (viz bod 4.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Renální příhody

Léčba přípravkem Zurampic 200 mg v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy byla spojena se zvýšeným výskytem zvýšených hladin sérového kreatininu, který má vztah ke zvýšenému vylučování kyseliny močové ledvinami. Nežádoucí účinky spojené s funkcí ledvin se mohou objevit po zahájení léčby přípravkem Zurampic (viz bod 4.8). Vyšší výskyt zvýšené hodnoty kreatininu v séru a nežádoucích účinků závislých na funkci ledvin, včetně závažných nežádoucích účinků, byl pozorován při užití přípravku Zurampic 400 mg, a to samostatně nebo v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy, s nejvyšším výskytem, pokud byl přípravek Zurampic podáván v monoterapii. Přípravek Zurampic se nemá užívat v monoterapii nebo v dávkách vyšších než je doporučená dávka.

Zkušenosti s přípravkem Zurampic u pacientů s odhadovanou CrCl (eCrCl) menší než 45 ml/min jsou omezené, a proto se má přípravek Zurampic používat opatrně u pacientů s CrCl od 30 ml/min do méně než 45 ml/min.

Funkce ledvin se má kontrolovat před zahájením podávání přípravku Zurampic a poté se má sledovat v pravidelných intervalech, např. 4krát za rok na základě klinických aspektů, např. základní funkce ledvin, objemové ztráty, souběžná onemocnění nebo souběžná medikace. Pacienti s koncentracemi kreatininu v séru vyššími než 1,5násobek výchozí hodnoty se mají pečlivě monitorovat. Léčba přípravkem Zurampic se má přerušit, pokud se sérový kreatinin zvýší na více než 2násobek výchozí hodnoty nebo v případě absolutní hodnoty kreatininu vyšší než 4 mg/100 ml. Léčba u pacientů, kteří hlásí příznaky, které mohou indikovat akutní nefropatii navozenou kyselinou močovou a zahrnují bolesti v boku, nauzeu nebo zvracení, se má přerušit a urychleně je třeba změřit hodnotu kreatininu v séru. Přípravek Zurampic se nesmí znovu nasadit bez vysvětlení jiných příčin pro abnormální hladinu kreatinu v séru.

Kardiovaskulární onemocnění v anamnéze

Přípravek Zurampic se nedoporučuje u pacientů s nestabilní anginou pectoris, srdečním selháním třídy III nebo IV podle NYHA, nekontrolovanou hypertenzí nebo po nedávném infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, nebo s hlubokou žilní trombózou v posledních 12 měsících, neboť neexistuje dostatek údajů. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním ve stabilizovaném stavu se má poměr prospěch/riziko u každého pacienta hodnotit průběžně s ohledem na prospěch ze snížení hladiny kyseliny močové ve srovnání s potenciálním zvýšením kardiovaskulárního rizika (viz bod 4.8).

Akutní záchvaty dny (vzplanutí dny)

Po zahájení léčby přípravkem Zurampic může dojít ke vzplanutí dny. Je to důsledek poklesu hladiny kyseliny močové v séru vedoucí k mobilizaci urátu z tkáňového depozitu. Doporučuje se provádět profylaxi vzplanutí dny kolchicinem nebo NSA alespoň po dobu 5 měsíců po zahájení léčby přípravkem Zurampic (viz bod 4.2).

Není nutné přerušovat léčbu přípravkem Zurampic v důsledku vzplanutí dny. Vzplanutí dny se má řešit souběžně tak, jak je vhodné pro konkrétního pacienta. Dlouhodobá léčba přípravkem Zurampic snižuje frekvenci vzplanutí dny.

Vliv genotypu CYP2C9

Pacienti známí jako pomalí metabolizátoři CYP2C9, se mají léčit s opatrností, neboť existuje potenciálně zvýšené riziko vedlejších nežádoucích účinků (viz body 4.8 a 5.2).

Klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky

Substráty pro CYP3A

Lesinurad je slabým až středně silným induktorem CYP3A (viz bod 4.5). Indukční vliv lesinuradu se má očekávat po 2 až 3 týdnech pravidelného souběžného podávání přípravku Zurampic. Doporučuje se další monitorování lipidů a krevního tlaku u pacientů, kteří užívají citlivé substráty CYP3A jako jsou hypolipidemika (např. lovastatin nebo simvastatin) nebo antihypertenziva (např. amlodipin, felodipin nebo nisoldipin), neboť jejich účinnost může být snížena (viz bod 4.5).

Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce včetně perorální, injekční, transdermální a implantovatelné formy nemusí být spolehlivá, pokud se souběžně podává přípravek Zurampic. Ženy v reprodukčním věku mají používat další metody antikoncepce a nemají spoléhat pouze na hormonální antikoncepci, pokud užívají přípravek Zurampic (viz body 4.5 a 4.6).

Velmi staří lidé (≥ 75 let)

Terapeutické zkušenosti u pacientů od 75 let jsou omezené. U těchto pacientů je třeba opatrnosti, pokud jsou léčeni přípravkem Zurampic.

Sekundární hyperurikémie

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů se sekundární hyperurikémií (včetně pacientů po transplantacích).

Intolerance laktózy

Přípravek Zurampic obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Salicyláty

Salicyláty v dávkách vyšších než 325 mg denně mohou snižovat účinek lesinuradu na snížení hladiny kyseliny močové v séru a nemají se podávat souběžně s přípravkem Zurampic. V placebem kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s alopurinolem nebo febuxostatem bylo u pacientů, kterým byla podávána nízká dávka kyseliny acetylsalicylové, pozorován konzistentní vliv na snížení hladiny kyseliny močové v séru. Neexistují omezení pro dávky salicylátů 325 mg denně nebo nižší (tj. protektivní kardiovaskulární podávání).

Thiazidová diuretika

U pacientů, kterým byla podávána thiazidová diuretika v placebem kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s alopurinolem nebo febuxostatem, byl pozorován konzistentní vliv na snížení hladiny kyseliny močové v séru.

Farmakokinetické interakce

Vliv lesinuradu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A

Mírná až středně silná indukce CYP3A lesinuradem může snižovat plazmatickou expozici souběžně podávaných léčiv, která jsou citlivými substráty CYP3A. V interakčních studiích provedených u zdravých jedinců s přípravkem Zurampic a substráty CYP3A, snížil lesinurad plazmatické koncentrace sildenafilu a amlodipinu. Inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou citlivými substráty CYP3A, mohou interagovat s lesinuradem. V pivotalních klinických studiích vyžadoval vyšší podíl pacientů užívajících hypolipidemika nebo antihypertenziva, které jsou substráty CYP3A změnu této souběžné léčby, pokud byli léčeni přípravkem Zurampic 200 mg v kombinaci s inhibitorem xantin oxidázy ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo v kombinaci s inhibitorem xantin oxidázy (35 % vs. 28 %). Má se myslet na možnost snížené účinnosti souběžné léčby substráty pro CYP3A a má se sledovat účinnost této léčby (např. krevní tlak a hladina cholesterolu) (viz bod 4.4).

Warfarin

V interakční studii provedené u zdravých jedinců s vícenásobnými dávkami přípravku Zurampic 400 mg a denní dávkou warfarinu (25 mg) vedlo podávání lesinuradu ke snížení expozice *R*-warfarinu (méně účinný enantiomer) a nemělo žádný vliv na *S*-warfarin (účinnější enantiomer). Podávání lesinuradu dále vedlo k 6-8% snížení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a protrombinového času (PT). Má se použít standardní monitorování INR a není třeba zavádět další opatření.

Hormonální antikoncepce

Lesinurad je slabým až středně silným induktorem CYP3A, a proto může snižovat plazmatické koncentrace některých hormonálních antikoncepčních přípravků, a tak snižovat antikoncepční účinnost (viz body 4.4 a 4.6).

Substráty CYP2B6

Na základě údajů *in vitro* může být lesinurad slabým induktorem CYP2B6, ale tato interakce nebyla studována v klinických podmínkách. Z tohoto důvodu se doporučuje, aby se u pacientů monitorovala

snížená účinnost substrátů CYP2B6 (např. bupropion, efavirenz), pokud jsou podávány souběžně s přípravkem Zurampic.

Na základě studií lékových interakcí u zdravých jedinců nebo pacientů s dnou, nemá přípravek Zurampic klinicky významné interakce s NSA (naproxen a indometacin), kolchicinem, repaglinidem, tolbutamidem, febuxostatem nebo alopurinolem. Přípravek Zurampic mírně snižuje expozici oxypurinolu (substrát pro URAT1), hlavní metabolit alopurinolu; ovšem účinek na snižování hladiny kyseliny močové v kombinaci s alopurinolem byl významně vyšší než pro každou z látek jednotlivě.

Vliv jiných léčivých přípravků na lesinurad

Inhibitory a induktory CYP2C9

Expozice lesinuradu se zvyšuje, pokud je podáván současně s inhibitory CYP2C9. Flukonazol, středně silný inhibitor CYP2C9, zvyšoval AUC lesinuradu (56 %) a C_{max} (38 %), stejně tak i množství nezměněného lesinuradu vyloučeného močí. Další středně silné inhibitory CYP2C9, např. amiodaron, mohou ovlivňovat farmakokinetiku lesinuradu podobným způsobem. Přípravek Zurampic se má používat obezřetně u pacientů užívajících středně silné inhibitory CYP2C9. Očekává se, že expozice lesinuradu bude snížena, pokud se podává souběžně s induktory CYP2C9 (např. karbamazepin, středně silný induktor CYP2C9). Pokud se přípravek Zurampic podává souběžně s induktory CYP2C9, doporučuje se monitorovat sníženou účinnost.

Rifampicin

Rifampicin, inhibitor OATPs a induktor CYP2C9, snižoval expozici lesinuradu a mírně snižoval množství nezměněného lesinuradu vyloučeného močí bez klinicky relevantního vlivu. Důvodem pro nepozorovanou interakci může být kombinace indukce CYP2C9 a inhibice OATP1B1 a 1B3.

Inhibitory epoxidhydrolázy

Inhibitory mikrozomální epoxidhydrolázy (mEH) (např. kyselina valproová, valpromid) mohou interferovat s metabolismem lesinuradu. Lesinurad se nemá podávat souběžně s inhibitory mEH.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání lesinuradu těhotným ženám.

Studie na zvířatech neukazují na přímé či nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření se upřednostňuje vyhnout se podávání přípravku Zurampic v průběhu těhotenství. Ženy v reprodukčním věku nemají spoléhat pouze na hormonální antikoncepci, pokud užívají přípravek Zurampic (viz body 4.4 a 4.5).

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u laboratorních potkanů prokázaly vylučování lesinuradu do mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Zurampic se nemá užívat v průběhu kojení.

Fertilita

Vliv lesinuradu na fertilitu u lidí nebyl studován. U laboratorních potkanů nebyl prokázán žádný vliv lesinuradu na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lesinurad nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Zurampic 200 mg v kombinační léčbě byla hodnocena v klinických studiích fáze 3 (včetně extenze těchto studií). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu léčby přípravkem Zurampic 200 mg byla chřipka, refluxní choroba jícnu, bolest hlavy a zvýšená hladina kreatininu v krvi. Závažné nežádoucí účinky selhání ledvin, poškození funkce ledvin a nefrolitiáza byly hlášeny méně často (méně než 1 případ na 100 pacientů) (viz Tabulka 1). Většina nežádoucích účinků v klinických studiích byla mírných nebo střední intenzity a odezněla při pokračování v léčbě přípravkem Zurampic. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k přerušení léčby přípravkem Zurampic byl zvýšený kreatinin v krvi (0,8 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a tříd orgánových systémů. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$).

Tabulka 1 shrnuje nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích u pacientů, kterým byl podáván přípravek Zurampic 200 mg jednou denně v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy, alopurinol nebo febuxostat.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a četnosti

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
<i>Infekce a infestace</i>	Chřipka		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivita*
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Dehydratace	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Refluxní choroba jícnu		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Selhání ledvin ** Poškození ledvin Nefrolitiáza	
<i>Vyšetření</i>	Zvýšený kreatinin v krvi		

* Fotodermatóza, fotosenzitivní reakce, alergická dermatitida, pruritus a urtikárie.

** Zahrnuje preferenční termíny: selhání ledvin, chronické selhání ledvin a akutní selhání ledvin

Popis vybraných nežádoucích účinků

Renální příhody

Přípravek Zurampic zvyšuje vylučování kyseliny močové ledvinami, což může vést k přechodnému zvýšení kreatininu v séru, nežádoucím účinkům souvisejícím s ledvinami a tvorbě ledvinových kamenů. Doporučená dávka přípravku Zurampic je 200 mg jednou denně v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy, i když byly studovány i jiné dávky.

Ve třech 12měsíčních placebem kontrolovaných klinických studiích s přípravkem Zurampic v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy proti samotnému inhibitoru xantin oxidázy (placebo), se hodnota kreatininu v séru zvýšila 1,5násobně až 2násobně ve srovnání s výchozí hodnotou u 3,9 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Zurampic 200 mg, u 10,0 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Zurampic 400 mg a u 2,3 % na placebo; alespoň 2násobně se zvýšila hladina kreatininu v séru ve srovnání s výchozí hodnotou u 1,8% pacientů, kterým byl podáván přípravek Zurampic 200 mg, u 6,7 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Zurampic 400 mg a u 0 % pacientů na

placebu. Tato zvýšení sérového kreatininu obvykle vymizela, většinou bez nutnosti přerušit léčbu. Renální nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem Zurampic 200 mg (5,7 %) a přípravkem Zurampic 400 mg (11,8 %) ve srovnání s placebem (4,5 %), což vedlo k přerušení léčby v 1,2 %, 3,3 %, resp. 1 % případů (viz bod 4.4). Nejčastějším renálním nežádoucím účinkem byl zvýšený kreatinin v krvi (4,3 % u přípravku Zurampic 200 mg, resp. 7,8 % u přípravku Zurampic 400 mg ve srovnání s 2,3 % u placeba). U pacientů se středně těžkým poškozením funkce ledvin, byl výskyt renálních nežádoucích účinků podobný ve všech léčebných skupinách: Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) a placebo (13,3 %). Závažné renální nežádoucí účinky, např. akutní selhání ledvin a poškození funkce ledvin byly hlášeny u pacientů léčených lesinuradem 400 mg (1 %) a placebem (0,4 %) a u žádného pacienta užívajícího lesinurad 200 mg. Při zahrnutí dlouhodobých extenzí studií byl výskyt závažných renálních nežádoucích účinků (včetně akutního selhání ledvin), pro Zurampic 200 mg, resp. Zurampic 400 mg v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy 0,4, resp. 1,4 na 100 pacientů roků (viz body 4.2 a 4.4). Údaje z dlouhodobých extenzí studií až do 24 měsíců potvrdily bezpečnostní profil pozorovaný v placebem kontrolovaných klinických studiích.

V 6měsíční dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii s přípravkem Zurampic v monoterapii, byly zaznamenány renální nežádoucí účinky a závažné renální nežádoucí účinky (včetně akutního selhání ledvin) u 17,8 %, resp. 4,7 % pacientů na přípravku Zurampic 400 mg v monoterapii a u žádného pacienta na placebo (viz body 4.2 a 4.4). Mezi závažnými renálními nežádoucími účinky byly hlášeny: selhání ledvin, akutní selhání ledvin a poškození funkce ledvin u 1,9 %, resp. 1,9 %, resp. 0,9 % pacientů na přípravku Zurampic 400 mg v monoterapii a u žádného pacienta na placebo. Vzhledem k tomu, že výskyt závažných renálních nežádoucích účinků byl vyšší v monoterapii ve srovnání s kombinační léčbou s inhibitory xantin oxidázy, přípravek Zurampic se nesmí užívat v monoterapii (viz body 4.2 a 5.1).

Pacientům s anamnézou ledvinových kamenů byl povolen vstup do 12měsíčních studií s přípravkem Zurampic v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy. V těchto studiích byl hlášen nežádoucí účinek ledvinové kameny (nejčastěji nefrolitiáza) u pacientů léčených přípravkem Zurampic 200 mg (0,6 %), Zurampic 400 mg (2,5 %) a u placeba (1,7 %).

Kardiovaskulární bezpečnost

V randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích s kombinační léčbou byl výskyt pacientů s potvrzenými velkými nežádoucími kardiovaskulárními příhodami (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda) na 100 pacientů roků expozice: 0,71 (95% CI 0,23; 2,21) pro placebo, 0,96 (95% CI 0,36; 2,57) pro Zurampic 200 mg a 1,94 (95% CI 0,97; 3,87) pro Zurampic 400 mg, když byly užívány v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy. Kauzální vztah k přípravku Zurampic nebyl prokázán. Všichni pacienti s velkými kardiovaskulárními příhodami léčení přípravkem Zurampic 200 mg měli v anamnéze srdeční selhání, cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu. Pozdější analýza v podskupinách pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem na začátku léčby (definovaným jako tranzitorní ischemická ataka, angina pectoris, srdeční selhání, infarkt myokardu, periferní cévní onemocnění a/nebo cévní mozková příhoda) prokázala, že výskyt velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod byl 1/52 pro placebo a 4/53 pro Zurampic 200 mg, pokud byl užíván v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy.

Hypersenzitivita

V průběhu klinického programu s lesinuradem byly hlášeny vzácné případy hypersenzitivity (fotodermatóza, fotosenzitivní reakce, alergická dermatitida, svědění a kopřivka). Žádný z těchto nežádoucích účinků nebyl závažný a nevyžadoval hospitalizaci.

Další zvláštní populace

Pacienti s poškozením funkce ledvin

Nebyl zjištěn celkový rozdíl mezi pacienty s mírným a středně těžkým poškozením funkce ledvin (cCrCl 30-89 ml/min) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro případy předávkování neexistuje žádná specifická léčba a příznaky předávkování nejsou stanoveny. V případě předávkování se má u pacienta provádět symptomatická a podpůrná léčba, včetně adekvátní hydratace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiuratika, přípravky zvyšující vylučování kyseliny močové
ATC kód: M04AB05

Mechanismus účinku

Lesinurad je selektivní inhibitor reabsorpce kyseliny močové, který inhibuje transportér kyseliny močové URAT1. URAT1 je zodpovědný za větší část reabsorpce filtrované kyseliny močové z lumen ledvinných tubulů. Inhibicí URAT1 zvyšuje lesinurad vylučování kyseliny močové a tím snižuje hladinu kyseliny močové v séru (sUA). Lesinurad také inhibuje OAT4, transportér kyseliny močové podílející se na diuretiky indukované hyperurikémii.

Když je lesinurad kombinován s inhibítorem xantin oxidázy, zvyšuje se exkrece kyseliny močové a snižuje se tvorba kyseliny močové vedoucí k většímu snížení sUA. Lesinurad se musí podávat pouze v kombinaci s inhibítorem xantin oxidázy, neboť v kombinaci se snižuje množství kyseliny močové dostupné k exkreci a snižuje se riziko renálních nežádoucích účinků.

Farmakodynamické účinky

Účinky na kyselinu močovou v séru a na vylučování kyseliny močové

U zdravých dobrovolníků snižuje lesinurad 200 mg sUA a zvyšuje renální clearance a frakční exkreci kyseliny močové. Střední snížení sUA po podání samotného přípravku Zurampic 200 mg bylo přibližně o 46 %, resp. o 26 % po 6 hodinách, resp. po 24 hodinách od podání. Když byl Zurampic 200 mg přidán k inhibítoru xantin oxidázy (tj. febuxostatu), bylo pozorováno snížení sUA o dalších 25 %, resp. 19 % po 6 hodinách, resp. po 24 hodinách od podání.

Vliv na srdeční repolarizaci

Lesinurad v dávkách až 1600 mg nevykazuje vliv na parametry EKG (včetně QTc intervalu) u zdravých dobrovolníků.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Zurampic 200 mg a 400 mg podávaného jednou denně v kombinaci s inhibítorem xantin oxidázy, alopurinolem (CLEAR1 a CLEAR2), nebo febuxostatem (CRYSTAL) byla studována ve 3 multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích u 1537 dospělých pacientů (starších pacientů ≥ 65 let bylo 13 %) s hyperurikémií a dnou. Všechny studie trvaly 12 měsíců a pacienti dostávali během prvních 5 měsíců léčby lesinuradem k profylaxi vzplanutí dny kolchicin nebo NSA.

Na základě těchto studií, je doporučená dávka přípravku Zurampic stanovena na 200 mg jednou denně v kombinaci s inhibítorem xantin oxidázy (viz body 4.2 a 4.4).

Přípravek Zurampic jako přídavná léčba k alopurinolu u pacientů s neadekvátní odpovědí

Do klinických studií CLEAR1 a CLEAR2 byli zařazeni pacienti se dnou, kteří užívali stabilní dávku alespoň 300 mg alopurinolu (nebo 200 mg při středně těžké poruše funkce ledvin) a měli hodnotu kyseliny močové v séru vyšší než 6,5 mg/100 ml a prodělali alespoň 2 záchvaty dny v předchozích 12 měsících. Napříč oběma studiemi mělo celkem 61 % pacientů mírné nebo středně těžké poškození funkce ledvin a 19 % pacientů mělo tofy na počátku léčby. Pacienti pokračovali v podávání dávky alopurinolu a byli randomizováni v poměru 1:1:1 do větví s přípravkem Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg nebo placebo jednou denně.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou klinických studiích CLEAR1 i CLEAR2 byl podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hladiny kyseliny močové v séru nižší než 6 mg/100 ml v šestém měsíci. V obou studiích dosáhl významně vyšší počet pacientů léčených přípravkem Zurampic 200 mg v kombinaci s alopurinolem na cílovou hodnotu kyseliny močové v séru nižší než 6 mg/100 ml v měsíci 6 a 12 ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo v kombinaci s alopurinolem (viz Tabulka 2).

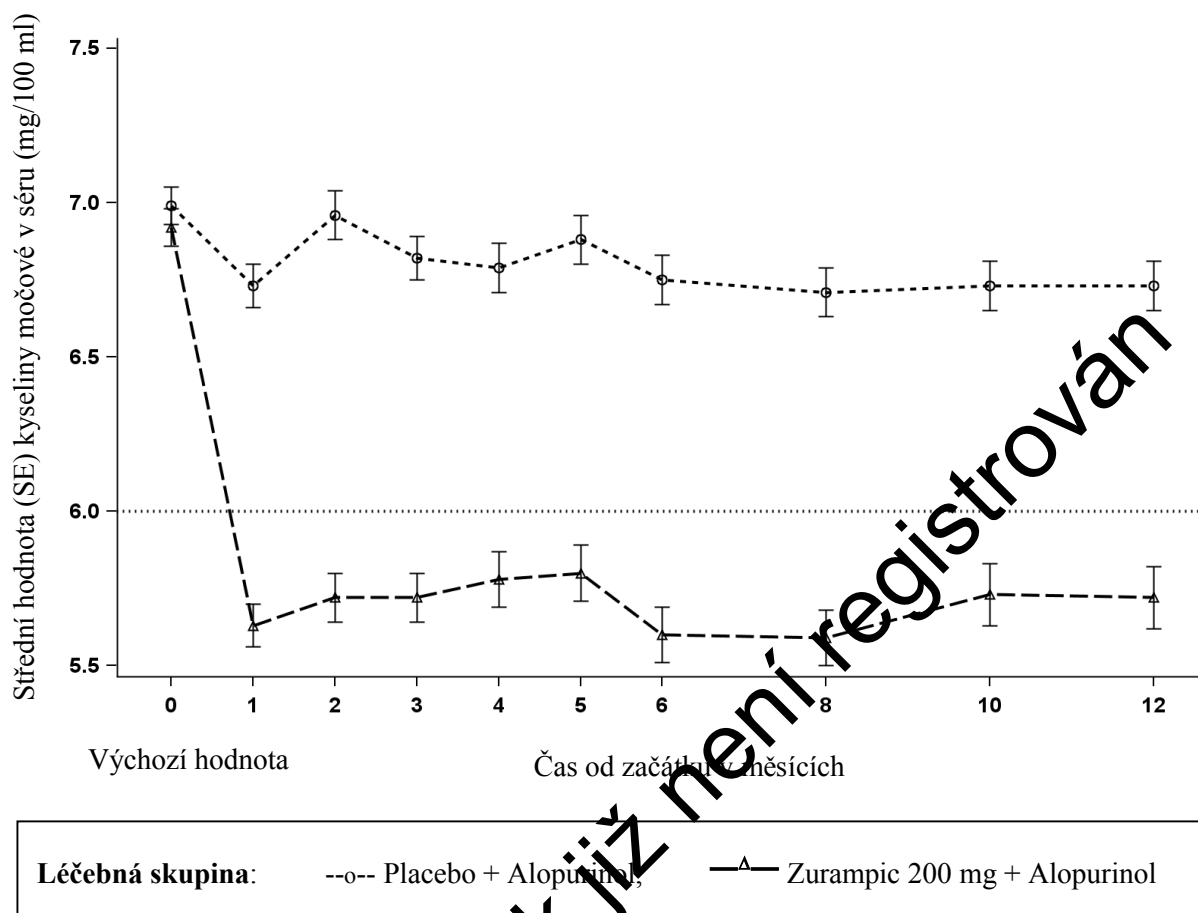
Stabilní dlouhodobá odpověď byla prokázána u většího podílu pacientů léčených přípravkem Zurampic 200 mg v kombinaci s alopurinolem - cílová hodnota kyseliny močové v séru při každé návštěvě ve 3 po sobě jdoucích měsících (měsíce 4, 5 a 6) ve srovnání s pacienty léčenými placebem v kombinaci s alopurinolem (viz Tabulka 2).

Tabulka 2 Podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty kyseliny močové v séru (< 6 mg/100 ml) s přípravkem Zurampic v kombinaci s alopurinolem - celkové údaje ze studií CLEAR1 a CLEAR2

	Podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty kyseliny močové v séru (<6,0 mg/100 ml) N (%)		Rozdíl v podílu (95% C.I.)
Časový bod	Placebo + alopurinol N = 407	Zurampic 200 mg + alopurinol N = 405	Zurampic 200 mg vs. placebo
Měsíce 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21; 0,32)
Měsíc 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
Měsíc 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

Po přidání přípravku Zurampic k alopurinolu dochází k okamžitému snížení střední sérové hladiny kyseliny močové ve srovnání s placebem, které bylo trvalé u pacientů, kteří pokračovali v léčbě (viz Obrázek 1).

Obrázek 1 Střední hodnoty kyseliny močové v séru v celkové analýze klinických studií s přípravkem Zurampic v kombinaci s alopurinolem u pacientů s neadekvátní odpovědí (sUA ≥ 6 mg/100 ml) na samotný alopurinol.



V každé z těchto klinických studií dosáhla větší podíl pacientů léčených přípravkem Zurampic 200 mg v kombinaci s alopurinolem v porovnání s placebem v kombinaci s alopurinolem hodnoty kyseliny močové v séru menší než 5 mg/100 ml v 6. měsíci (CLEAR1: 29 % vs. 10 %; CLEAR2: 35 % vs. 5 %).

Přípravek Zurampic v kombinaci s febuxostatem u dnů s tofy

Studie CRYSTAL zahrnovala pacienty s dnou s měřitelnými tofy. Pacienti užívali febuxostat 80 mg jednou denně po dobu 3 týdnů a poté byli randomizováni v poměru 1:1:1 do větve s přípravkem Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg nebo placebo v kombinaci s febuxostatem vždy jednou denně. Šedesát šest procent pacientů mělo mírné nebo středně těžké poškození funkce ledvin. U 50 % pacientů byla výchozí hodnota sUA $\geq 5,0$ mg/100 ml, což bylo dosaženo po 3 týdnech léčby samotným febuxostatem.

Pokud byl přípravek Zurampic přidán k febuxostatu, vyvolal okamžité snížení střední hladiny kyseliny močové v séru ve srovnání s placebem, které bylo u pacientů, kteří pokračovali v léčbě trvalé.

V podskupině pacientů s výchozí sUA $\geq 5,0$ mg/100 ml po 3 týdnech léčby febuxostatem bylo dosaženo významného rozdílu u všech studijních návštěv při srovnání přípravku Zurampic 200 mg v kombinaci s febuxostatem a placebo v kombinaci s febuxostatem (viz Tabulka 3).

Tabulka 3 Podíl pacientů s výchozí sUA $\geq 5,0$ mg/100 ml, kteří dosáhli cílové hodnoty kyseliny močové v séru (<5 mg/100 ml) s přípravkem Zurampic v kombinaci s febuxostatem

	Podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty kyseliny	Rozdíl v podílu
--	---	-----------------

	močové v séru (< 5,0 mg/100 ml) N(%)		(95% C.I.)
Časový bod	Placebo + febuxostat 80 mg N = 51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N = 59	Zurampic 200 mg vs placebo
Měsíce 4, 5, 6	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12; 0,42)
Měsíc 6	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,03; 0,38)
Měsíc 12	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,05; 0,39)

Primární cílový parametr u pacientů s poruchou funkce ledvin

V souladu s celkovou populací byl podíl pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eCrCl 30-89 ml/min), kteří dosáhli cílových hodnot kyseliny močové v séru po 6 měsících 56 % ve skupině s přípravkem Zurampic 200 mg vs. 29 % na placebo, pokud byly přidány k alopurinolu a 40 % ve skupině s přípravkem Zurampic 200 mg vs. 26 % na placebo, pokud byly přidány k febuxostatu u pacientů s výchozí hodnotou sUA > 5,0 mg/100 ml.

Klinické výsledky - vzplanutí dny vyžadující léčbu

Četnost výskytu vzplanutí dny vyžadující léčbu byla v posledních 6 měsících randomizovaných studií nízká a srovnatelná s placebem (poté, co byla ukončena profylaxe vzplanutí dny) se středním skóre nula. V dlouhodobých nekontrolovaných extenzích studií se četnost vzplanutí dny vyžadující léčbu dále snížila u 60 % subjektů, kteří vstoupili do extenzí studií a pokračovali v léčbě přípravkem Zurampic 200 mg v kombinaci s alopurinolem nebo febuxostatem po dobu až další 1 rok.

Klinické výsledky – vymizení a zmenšení tofů

Ve studii CRYSTAL byl podíl subjektů, u kterých došlo ke kompletnímu vymizení (definované jako 100% vymizení alespoň jednoho sledovaného tofu a bez progresu jiného tofu) ≥ 1 sledovaného tofu, vyšší ve skupině na přípravku Zurampic 200 mg v kombinaci s febuxostatem ve srovnání s placebem v kombinaci s febuxostatem, i když rozdíl nebyl statisticky významný (26 % vs 21 %). Při prodloužení léčby přípravkem Zurampic 200 mg v kombinaci s febuxostatem až na 24 měsíců se podíl pacientů, u kterých došlo k úplnému vymizení alespoň jednoho tofu, zvýšil na 53 % subjektů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zurampic u všech podskupin pediatrické populace k léčbě a prevenci hyperurikémie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost lesinuradu je přibližně 100 %. Lesinurad se po perorálním podání rychle vstřebává. Po podání jedné perorální dávky lesinuradu buď s jídlem nebo nalačno bylo dosaženo maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) za 1 až 4 hodiny. Expozice lesinuradu se podle C_{max} a AUC zvyšuje proporcionálně s podanou dávkou lesinuradu v rozmezí 5 až 1200 mg. Geometrický průměr C_{max} a AUC po jednorázovém podání lesinuradu 200 mg s jídlem byl 6 $\mu\text{g/ml}$, resp. 29 $\mu\text{g/h/ml}$. Nebyl zjištěn zjevný vliv tuků obsažených v jídle na farmakokinetiku lesinuradu. V klinických studiích byl Zurampic podáván s jídlem, protože za těchto podmínek byl účinek na snížení sérových koncentrací kyseliny močové lepší.

Zurampic se podává jako 50:50 směs atropizomerů lesinuradu. Poměr AUC (0-24) atropizomeru 1 k atropizomeru 2 byl 44:56, neboť atropizomer 1 podléhá intenzivnějšímu metabolismu než atropizomer 2, a tak je expozice atropizomeru 1 v plazmě menší než expozice atropizomeru 2.

Distribuce

Lesinurad je významně vázán na plazmatické bílkoviny (více než 98 %), především na albumin. Vazba na plazmatické bílkoviny není významně ovlivněna u pacientů s poškozenou funkcí ledvin nebo jater. Střední poměry plazma/krev pro AUC a $C_{\max}$ lesinuradu byly přibližně 1,8, což ukazuje na to, že radioaktivita se koncentrovala především v plazmě a nedocházelo k významné penetraci nebo rozdělování do červených krvinek.

Biotransformace

Lesinurad podléhá oxidační přeměně na cytochromu P450 (CYP) 2C9 na intermediární metabolit M3c (nebyl detekován *in vivo*) a je následně metabolizován mEH na metabolit M4; CYP1A1, CYP2C19 a CYP3A se podílejí pouze minimálně na metabolismu lesinuradu. Atropizomer 1 je intenzivně metabolizován CYP2C9, zatímco atropizomer 2 je metabolizován CYP2C9 a CYP3A4 minimálně. Není jasné, zda plazmatické expozice metabolitům jsou minimální. Není známo, zda metabolity přispívají k účinku lesinuradu na snižování hladiny kyseliny močové.

Eliminace

Renální clearance je 25,6 ml/min (CV = 56 %). Lesinurad má vysokou vazbu na bílkoviny plazmy a vysokou renální clearance (ve srovnání s obvyklou glomerulární filtrační rychlostí u člověka), což ukazuje na to, že aktivní sekrece hraje významnou roli v renální exkreci lesinuradu. Po jednorázovém podání radioaktivně značeného lesinuradu bylo v moči nalezeno 63 % a ve stolici 32 % z podané dávky. Většina radioaktivity v moči (> 60 % dávky) se objevila v prvních 24 hodinách. Nezměněný lesinurad v moči představuje přibližně 30 % dávky. Po podání jednotlivé dávky je eliminační poločas ($t_{1/2}$) lesinuradu přibližně 5 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci lesinuradu.

Linearita/nelinearita

Po opakovaném podání dávky přípravku Zurampic jednou denně, nebyly zjištěny žádné údaje o časově závislých změnách ve farmakokinetice a dávková proporcionalita je zachována.

In vitro hodnocení interakcí

Lesinurad je metabolizován především CYP2C9 a mEH a v menší míře CYP1A1, CYP2C19 a CYP3A. V podmínkách *in vitro* je lesinurad inhibitorem CYP2C8, nikoliv však CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 a mEH. Dále je v podmínkách *in vitro* induktorem CYP2B6 a CYP3A přes CAR/PXR. V podmínkách *in vivo* není lesinurad ani inhibitorem, ani induktorem CYP2C9 a CYP2C8, ale je mírným až středním induktorem CYP3A. CYP2B6 nebyl studován v podmínkách *in vivo*.

Lesinurad je substrátem pro OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1. V podmínkách *in vitro* je lesinurad v klinicky relevantních plazmatických koncentracích inhibitorem OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1. V podmínkách *in vivo* však nebyla aktivita OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1 ovlivněna lesinuradem. Lesinurad inhibuje P-glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 a MATE2-K v podmínkách *in vivo*.

Zvláštní populace

Poškození funkce ledvin

Populační farmakokinetická analýza klinických údajů u pacientů se dnou léčených po dobu až 12 měsíců ukázala zvýšení expozice lesinuradu přibližně o 12 %, resp. 31 %, resp. 65 % u pacientů s mírným, středním, resp. těžkým poškozením funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Po jednorázovém podání dávky lesinuradu pacientům s poškozením funkce ledvin byla ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin hodnota lesinuradu $C_{\max}$ a AUC o 36 %, resp. 30 % vyšší (200 mg) u pacientů s mírným poškozením funkce ledvin (eCrCL 60-89 ml/min), o 20 %, resp. o 73 % vyšší

(200 mg) a o 3 %, resp. o 50 % vyšší (400 mg) u pacientů se středně těžkou renální dysfunkcí (eCrCl 30-59 ml/min), a o 13 % vyšší, resp. o 113 % vyšší (400 mg) u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (eCrCl < 30 ml/min).

Poškození funkce jater

Po podání jedné dávky lesinuradu 400 mg pacientům s mírnou (Child-Pugh třída A) nebo středně závažným (Child-Pugh třída B) poškozením funkce jater, byla C_{max} lesinuradu srovnatelná a AUC lesinuradu byla o 7%, resp. o 33 % vyšší ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater. Neexistují žádné klinické údaje u pacientů s těžkým (Child-Pugh třída C) poškozením funkce jater.

Pomalí metabolizátoři CYP2C9

Přibližně polovina perorální dávky lesinuradu se metabolizuje přes CYP2C9. Vliv genotypu CYP2C9 na farmakokinetiku lesinuradu byl studován u 8 zdravých subjektů a 59 pacientů s dnou po podávání 200 mg až 600 mg lesinuradu jednou denně v přítomnosti nebo nepřítomnosti inhibitorů xantin oxidázy. Při dávce 400 mg ve srovnání s rychlými metabolizátory CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]) byla pozorována zvýšená expozice lesinuradu u intermediárních metabolizátorů CYP2C9 (CYP2C9*1/*3 [N=4], přibližně 22% zvýšení AUC) a u pomalých metabolizátorů CYP2C9 (CYP2C9*3/*3 [N=1], přibližně 111% zvýšení AUC) doprovázené vyšší renální exkrecí lesinuradu. Individuální hodnoty byly ovšem v mezích pozorovaných u rychlých metabolizátorů.

Pacienti, o kterých je známo nebo existuje podezření na základě dřívější zkušenosti s jinými substráty CYP2C9, že jsou pomalí metabolizátoři, mají užívat přípravek Zuramp a opatrnosti (viz bod 4.4).

Další zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá věk, pohlaví, rasa a etnický původ klinicky významný vliv na farmakokinetiku lesinuradu. Na základě farmakokinetického modelování a simulací se předpokládá, že pacienti se středně těžkým poškozením funkce ledvin a sníženou aktivitou CYP2C9 (souběžné podání inhibitoru CYP2C9 nebo pomalí metabolizátoři CYP2C9) mají zvýšenou AUC o přibližně 200 % ve srovnání s normální funkcí ledvin a nezměněnou aktivitou CYP2C9.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

hypromelosa
mikrokrytická celulóza
monohydrát laktosy
krospovidon typ A
magnesium-stearát

Obal tablety

hypromelosa
oxid titaničitý
triacetin
indigokarmín
brilantní modř FCF

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný blistr (PVC/PVDC/Al) po 10 nebo 14 (kalendářní blistr) tabletách.
Velikosti balení 10, 28, 30, 98 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.
Velikost balení 100 x 1 potahovaných tablet v jednodávkových perforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1080/001 10 potahovaných tablet
EU/1/15/1080/002 28 potahovaných tablet
EU/1/15/1080/003 30 potahovaných tablet
EU/1/15/1080/004 98 potahovaných tablet
EU/1/15/1080/005 100 x 1 potahovaných tablet (jednodávkové balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. února 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervennční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Ke zjištění kardiovaskulárního rizika ve spojitosti s expozicí lesinuradu, zejména u pacientů s anamnézou kardiovaskulárních onemocnění, MAH provede a předloží výsledky observační prospektivní studie podle odsouhlaseného protokolu.	2. čtvrtletí 2019

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zurampic 200 mg potahované tablety
lesinuradum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lesinuradum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
100 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1080/001 10 potahovaných tablet
EU/1/15/1080/002 28 potahovaných tablet
EU/1/15/1080/003 30 potahovaných tablet
EU/1/15/1080/004 98 potahovaných tablet
EU/1/15/1080/005 100 x 1 potahovaných tablet (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

zurampic 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

<PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}>

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
NEPERFOROVANÉ BLISTRY (10 TABLET)
PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY
KALENDÁŘNÍ BLISTR (14 TABLET)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zurampic 200 mg tablety
lesinuradum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po Út St Čt Pá So Ne

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zurampic 200 mg potahované tablety lesinuradum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zurampic a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zurampic užívat
3. Jak se přípravek Zurampic užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zurampic uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zurampic a k čemu se používá

Přípravek Zurampic obsahuje léčivou látku lesinurad a používá se k léčbě dny u dospělých pacientů snížením hladiny kyseliny močové v krvi. Přípravek Zurampic se musí užívat spolu s alopurinolem nebo febuxostatem, což jsou léky označované jako "inhibitory xantin oxidázy" a jsou také používány k léčbě dny prostřednictvím snížení množství kyseliny močové v krvi.

Lékař Vám předepíše přípravek Zurampic v případě, že Váš současný lék nekontroluje Vaše onemocnění dnou. Přípravek Zurampic musíte užívat společně s alopurinolem nebo s febuxostatem.

Jak přípravek Zurampic účinkuje:

Dna je typem záčtlivého postižení kloubu (artritidy) a je způsobena hromaděním krystalů z kyseliny močové v oblasti kloubů. Přípravek Zurampic zastavuje toto hromaděním tím, že snižuje množství kyseliny močové v krvi a tak může zabránit dalšímu poškození kloubů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zurampic užívat

Neužívejte přípravek Zurampic:

- jestliže jste alergický(á) na lesinurad nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte „syndrom nádorového rozpadu“ - rychlý rozpad nádorových buněk, který může vést k vysokým hladinám kyseliny močové v krvi
- jestliže máte „Lesch-Nyhanův syndrom“ - vzácné dědičné onemocnění, které začíná v dětství a vyznačuje se velkým množstvím kyseliny močové v krvi
- pokud Vaše ledviny fungují velmi špatně nebo máte postižení ledvin v konečném stádiu
- pokud Vám byla transplantována ledvina

- pokud docházíte na dialýzu.

Neužívejte přípravek Zurampic, pokud se Vás týká některý z výše uvedených bodů. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se lékaře nebo lékárníka předtím než začnete užívat Zurampic.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zurampic se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Všímejte si nežádoucích účinků

Přípravek Zurampic může způsobit vážné problémy s ledvinami (viz bod 4), které se objevují častěji, pokud se přípravek Zurampic užívá samotný (viz bod 3). Lékař Vás může požádat, abyste si nechal(a) vyšetřit funkci ledvin.

Informujte lékaře před zahájením léčby přípravkem Zurampic, pokud máte nebo jste měl(a) srdeční selhání nebo jiné problémy se srdcem.

Jestliže se dna zhoršuje

Někteří lidé mohou mít více záchvatů dny (vzplanutí dny), když začnou užívat přípravek Zurampic a v průběhu prvních týdnů nebo měsíců léčby. Pokud k tomu dojde, užívejte přípravek Zurampic dále a poraďte se s lékařem nebo lékárníkem. Léčivý přípravek působí dále na snížení hladiny kyseliny močové. Pokud budete užívat přípravek Zurampic podle rady lékaře, budou záchvaty dny postupně méně časté.

Lékař Vám může předepsat další léky, např. "kolchicin" a nesteroidní protizánětlivé léky "NSA". Tyto přípravky napomáhají předcházení záchvatům dny (náhlá nebo silná bolest a otok kloubů) nebo léčí tyto příznaky. Lékař Vám poradí, jak dlouho máte tyto další léky užívat.

Testy a kontrolní vyšetření

Lékař bude kontrolovat funkci Vašich ledvin před zahájením léčby a během léčby přípravkem Zurampic. Lékař může zvážit ukončení léčby přípravkem Zurampic, pokud krevní testy ukáží změny funkce ledvin (zvýšení hladiny kreatininu v krvi) nebo, pokud se dostaví známky poškození ledvin. Lékař Vám může poradit, abyste léčbu přípravkem Zurampic znovu zahájil(a), když se funkce ledvin zlepší.

Děti a dospívající

Užívání přípravku Zurampic se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Zurampic

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Je to proto, že přípravek Zurampic může ovlivňovat účinek jiných léků. Některé jiné léky též mohou ovlivňovat účinek přípravku Zurampic.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků, protože může dojít k vzájemnému ovlivnění s přípravkem Zurampic a lékař by měl být informován:

- kyselina acetylsalicylová – k léčbě horečky a bolesti - v dávkách nad 325 mg denně
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku, např. amlodipin
- léky k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi, např. simvastatin
- flukonazol - k léčbě plísňových infekcí
- amiodaron - k léčbě nepravidelného srdečního rytmu
- kyselina valproová, valpromid nebo karbamazepin – k léčbě epileptických záchvatů (křečových stavů), poruch nálady a k prevenci migrény
- sildenafil - k léčbě erektilní dysfunkce
- antikoncepce - k zabránění těhotenství, včetně perorální antikoncepce (např. "pilulky"), injekce, náplasti a implantáty
- rifampicin – k léčbě tuberkulózy
- warfarin- k prevenci a k léčbě krevních sraženin vznikajících v nohách, plicích, mozku a srdci.

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených bodů (nebo si nejste jisti), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Zurampic užívat.

Těhotenství a kojení

V průběhu těhotenství nebo v období kojení byste neměla užívat přípravek Zurampic.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat přípravek Zurampic.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Zurampic ovlivňoval Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat přístroje nebo stroje.

Přípravek Zurampic obsahuje laktózu

Tablety Zurampic obsahují laktózu (druh cukru). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Zurampic užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zurampic se musí užívat vždy spolu s ranní dávkou alopurinolu nebo febuxostatu. Nedodržení těchto pokynů může zvýšit riziko nežádoucích účinků na ledviny (viz bod 4).

Jakou dávku užívat

Doporučená dávka je 1 tableta 200 mg jednou denně ráno. Neužívejte více než jednu (1) tabletu přípravku Zurampic denně.

Užívání tohoto léku

- užívejte ráno s jídlem a zapijte vodou
- užívejte přípravek Zurampic ve stejnou dobu, jako Vaši ranní dávku „inhibitoru xantin oxidázy“ - alopurinolu nebo febuxostatu. Pokud byste užíval(a) přípravek Zurampic samotný, je pravděpodobnější výskyt problémů s ledvinami.
- pijte hodně vody během dne. Dva litry je dostatečné množství.

Jestliže jste přestal(a) užívat inhibitor xantin oxidázy, musíte také přestat užívat přípravek Zurampic. Zurampic nemůžete nikdy užívat bez „inhibitoru xantin oxidázy“. Nedodržení těchto pokynů může zvýšit riziko nežádoucích účinků na ledviny.

Jestliže jste užíval(a) více přípravku Zurampic, než jste měl(a)

Pokud jste užíval(a) více přípravku než jste měl(a), poraďte se s lékařem nebo jděte do nejbližší nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zurampic

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Zurampic, nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Počkejte a vezměte si dávku přípravku Zurampic s další ranní dávkou alopurinolu nebo febuxostatu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, pokud si nejste jist(a), jak užít další dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zurampic

I když se již cítíte lépe, nepřestávejte užívat přípravek Zurampic, aniž byste se poradil(a) s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky – méně časté – mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

Okamžitě přestaňte užívat přípravek Zurampic a navštivte ihned lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků, neboť to mohou být známky poškození ledvin - můžete potřebovat okamžitou lékařskou pomoc:

- bolest v bocích (pod žebry a nad pánví),
- pocit na zvracení (nevolnost), zvracení,
- změny v močení nebo obtížné močení,
- pocit únavy nebo špatný pocit (necítím se dobře) nebo ztráta chuti k jídlu.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Časté - postihují až 1 z 10 lidí

- chřipka,
- bolest hlavy,
- zvýšené množství kreatininu v krvi – prokázané vyšetřením,
- pálení žáhy (kyselé reflux – návrat žaludečních šťáv do jícnu).

Méně časté - postihují až 1 ze 100 lidí

- ledvinové kameny,
- dehydratace (ztráta příliš velkého množství vody z Vášeho těla).

Vzácné – postihují až 1 z 1000 lidí

- kožní reakce zahrnující zčervenání, svědění, kůže, vyrážku podobnou kopřivce a vyrážku na kůži po oslunění.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zurampic uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zurampic obsahuje

- Léčivou látkou je lesinurad.
- Jedna potahovaná tableta (tableta) přípravku Zurampic 200 mg obsahuje lesinuradum 200 mg.

- Dalšími složkami jsou:
- jádro tablety: hypromelóza, mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy (viz bod 2), krospovidon, magnesium-stearát
- potah tablety: hypromelóza, oxid titaničitý, triacetin, indigokarmín, brilantní modř FCF.

Jak přípravek Zurampic vypadá a co obsahuje toto balení

Zurampic 200 mg: modré oválné potahované tablety o rozměrech 5,7 x 12,9 mm s vyraženým "LES200" na jedné straně.

Zurampic 200 mg tablety jsou dostupné v průhledných blistrech o velikosti balení 10, 28, 30 nebo 98 tablet v neperforovaných blistrech a 100 x 1 tablet v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Nederland

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

Eesti

Norge

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 550-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.