

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zurampic 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lesinuradia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 52,92 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Soikea sininen tabletti, 5,7 x 12,9 mm.

Tabletin toisella puolella on merkintä "LES200".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zurampic on tarkoitettu yhdistelmänä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa käytettäväksi hyperurikemian täydentävään hoitoon aikuisille kihtiin sairaille (joilla saattaa olla kihtikyhmyjä), jotka eivät ole saavuttaneet virtsahapon tavoitetasuja seerumissa pelkällä ksantiinioksidaasin estäjän riittävällä annoksella.

4.2 Annostus ja antaminen

Annostus

Zurampic-valmisteen suositusannos on 200 mg kerran vuorokaudessa aamulla. Tämä on myös enimmäisannos (ks. kohta 4.4).

Zurampic-tabletit on annettava samaan aikaan ksantiinioksidaasin estäjän eli allopurinolin tai febuksostaatin aamuannoksen kanssa. Allopurinolin suositeltu vähimmäisannos on 300 mg tai 200 mg potilaille, joilla munuaisten toiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min). Jos hoito ksantiinioksidaasin estäjällä keskeytyy, Zurampic-valmisteen antaminen täytyy myös keskeyttää.

Potilaalle on kerrottava, että näiden ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa lisätä munuaisiin liittyvien tapahtumien riskiä (ks. kohta 4.4).

Potilasta on kehoitettava huolehtimaan hyvin nesteytyksestä (esim. 2 litraa nestettä vuorokaudessa).

Virtsahapon tavoitepitoisuus seerumissa on alle 6 mg/dl (360 µmol/l). Potilailla, joilla on kihtikyhmyjä tai jatkuvia oireita, tavoitearvo on alle 5 mg/dl (300 µmol/l). Virtsahapon tavoitepitoisuus seerumissa voidaan testata jo 4 viikon kuluttua Zurampic-hoidon aloittamisesta.

Hoitoa aloitettaessa potilaalle on suositeltavaa määrätä kolkisiinia tai ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä kihtikohtausten estoon vähintään 5 kuukauden ajaksi (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella (ks. kohta 5.2), mutta iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on todennäköisemmin heikentynyt (ks. heikentyneeseen munuaisten toimintaan liittyvät annossuositukset). Valmisteen käytöstä hyvin iäkkäille (≥ 75-vuotiaille) potilaille on vähän kokemusta (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Zurampic-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vaikutusmekanisminsa perusteella lesinradi ei välttämättä tehoa näille potilaille (ks. kohta 5.1). Zurampic-hoitoa ei pidä aloittaa munuaissiirrepotilaille.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min) (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Zurampic-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min, mutta alle 45 ml/min (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (Child-Pugh-luokka A tai B) (ks. kohta 5.2). Zurampic-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, joten annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Zurampic-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Zurampic otetaan samalla ruuan ja veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on tuumorilyysioireyhtymä tai Lesch-Nyhanin oireyhtymä.

Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), loppuvaiheen munuaissairaus, munuaissiirre tai dialyysihoito (ks. kohta 4.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisiin liittyvät tapahtumat

Lesinuradin 200 mg annoksen ja ksantiinioksidaasin estäjän yhdistelmähoidon yhteydessä on havaittu enemmän seerumin kreatiniiniarvojen kohoamista. Kohonneet arvot liittyvät munuaisten lisääntyneeseen virtsahapon eritykseen. Zurampic-hoidon aloittamisen jälkeen voi ilmetä munuaisten toimintaan liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Kun Zurampic-valmistetta annettiin 400 mg:n annoksella yksinään tai yhdistelmänä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa, todettiin enemmän seerumin kreatiniiniarvojen kohoamista ja munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia, vakavat haittavaikutukset mukaan lukien. Eniten niitä todettiin annettaessa Zurampic-valmistetta monoterapiana. Zurampic-valmistetta ei pidä antaa monoterapiana eikä suositusannosta suurempina annoksina.

Zurampic-valmisteen käytöstä on vähän kokemusta potilailla, joiden laskennallinen kreatiniinipuhdistuma on alle 45 ml/min. Siksi Zurampic-valmistetta on käytettävä varovaisesti potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min ja alle 45 ml/min.

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen Zurampic-hoidon aloittamista ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti esimerkiksi 4 kertaa vuodessa kliinisen harkinnan mukaan, joka perustuu esimerkiksi munuaisten toimintaan lähtötilanteessa, vähentyneeseen nestetilavuuteen, samanaikaiseen muuhun sairauteen tai samanaikaisesti käytettäviin lääkkeisiin. Potilaita, joiden seerumin kreatiniiniarvo kohoaa yli 1,5-kertaiseksi ennen hoitoa mitattuun arvoon nähden, on seurattava tarkasti. Zurampic-hoito on keskeytettävä, jos seerumin kreatiniiniarvo kohoaa yli kaksinkertaiseksi ennen hoitoa mitattuun arvoon nähden tai jos seerumin absoluuttinen kreatiniiniarvo on yli 4,0 mg/dl. Hoito on keskeytettävä, jos potilas ilmoittaa oireita, jotka saattavat viitata akuuttiin uraattinefropatiaan, kuten kipua kyljessä, pahoinvointia tai oksentelua, ja seerumin kreatiniinipitoisuus on mitattava viipymättä. Zurampic-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen, ellei seerumin poikkeaville kreatiniiniarvoille ole löytynyt muuta selitystä.

Todettu sydän- ja verisuonitauti

Zurampic-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on epästabiili angina tai NYHA-luokan (New York Heart Association) III tai IV sydämen vajaatoiminta tai joiden korkea verenpaine ei ole hoitotasapainossa tai joilla on ollut viimeisten kuluneiden 12 kuukauden aikana sydäninfarkti, aivohalvaus tai syvä laskimotromboosi, koska tietoa ei ole riittävästi. Hyöty-haittasapainoa on arvioitava yksilöllisesti ja jatkuvasti potilailla, joiden sydän- ja verisuonitauti on vakaa, ottaen huomioon uraattipitoisuuden pienentämisen hyödyt mahdolliseen sydämeen liittyvien riskien suurenemiseen nähden (ks. kohta 4.8).

Akuutit kihtikohtaukset

Zurampic-hoidon alkuvaiheessa saattaa ilmetä kihtikohtauksia. Tämä johtuu seerumin virtsahappopitoisuuden pienemisestä ja siitä aiheutuvasta kudoksiin kertyneen uraatin mobilisaatiosta. Zurampic-hoitoa aloitettaessa potilaalle on suositeltavaa määrätä kolkisiinia tai ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä kihtikohtausten estoon vähintään 5 kuukauden ajaksi (ks. kohta 4.2).

Zurampic-hoitoa ei tarvitse keskeyttää kihtikohtauksen vuoksi. Kihtikohtaus hoidetaan samanaikaisesti potilaalle sopivalla tavalla. Zurampic-hoidon jatkaminen vähentää kihtikohtauksien esiintyvyyttä.

CYP 2C9 -genotyypin vaikutus

CYP 2C9:n suhteen hitaiksi metaboloijiksi tiedettyjä potilaita on hoidettava varovaisuutta noudattaen, sillä munuaisiin liittyvien haittavaikutusten mahdollinen riski saattaa olla suurentunut (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Kliinisesti merkitykselliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

CYP 3A:n substraatit

Lesinuradi on CYP 3A:n heikko tai keskivahva induktori (ks. kohta 4.5). Lesinuradin induktiovaikutus on odotettavissa, kun lesinuradia on annettu Zurampic-valmisteen kanssa jatkuvasti 2–3 viikon ajan. Lipidiarvojen ja verenpaineen lisäseurantaa suositellaan potilaille, jotka käyttävät herkkiä CYP 3A:n substraatteja lipidilääkkeinä (kuten lovastatiinia tai simvastatiinia) tai antihypertensiivisiä lääkkeitä (kuten amlodipiinia, felodipiinia tai nisoldipiinia), sillä niiden teho saattaa heikentyä (ks. kohta 4.5).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, kuten suun kautta otettavat, injektoitavat, laastari- ja implantoitavat muodot, eivät välttämättä ole luotettavia, jos samanaikaisesti käytetään Zurampic-valmistetta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä muita ehkäisymenetelmiä eikä heidän pidä luottaa pelkästään hormonaaliseen ehkäisyyn, kun he käyttävät Zurampic-valmistetta (ks. kohta 4.5 ja 4.6).

Hyvin iäkkäät (≥ 75-vuotiaat)

Terapeuttista kokemusta vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vähän. Zurampic-valmistetta on käytettävä varoen tällaisille potilaille.

Sekundaarinen hyperurikemia

Sekundaarista hyperurikemiaa sairastavilla potilailla (elinsiirteen saajat mukaan lukien) ei ole tehty tutkimuksia.

Laktoosi-intoleranssi

Zurampic sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Salisylaattit

Salisylaattien yli 325 mg:n vuorokausiannokset saattavat vähentää lesinuradin kykyä pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta, eikä niitä pidä antaa samanaikaisesti Zurampic-valmisteen kanssa. Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa asetyylisalisyylihappoa pienellä annoksella yhdessä allopurinolin tai febuksostaatin kanssa saaneilla potilailla havaittiin yhdenmukainen seerumin virtsahappopitoisuutta pienentävä vaikutus. Salisylaattien korkeintaan 325 mg:n vuorokausiannosten suhteen ei ole rajoituksia (kardiovaskulaarinen suojaus).

Tiatsididiureetit

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tiatsididiureetteja yhdessä allopurinolin tai febuksostaatin kanssa saaneilla potilailla havaittiin yhdenmukainen seerumin virtsahappopitoisuutta pienentävä vaikutus.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lesinuradin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

CYP 3A:n substraatit

Lesinuradi indusoi CYP 3A:ta heikosti tai kohtalaisesti, mikä saattaa pienentää samanaikaisesti annettujen lääkkeiden altistuksia plasmassa, jos lääkkeet ovat herkkiä CYP 3A:n substraatteja. Zurampic-valmisteen ja CYP 3A:n substraattien yhteisvaikutustutkimuksissa terveillä tutkittavilla lesinuradi pienensi sildenafilin ja amlodipiinin pitoisuuksia plasmassa. HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, jotka ovat herkkiä CYP 3A:n substraatteja, saattaa olla yhteisvaikutuksia lesinuradin kanssa. Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa suuremmalla osalla (35 %) potilaista, jotka käyttivät lipidilääkkeitä tai antihypertensiivisiä lääkkeitä, jotka olivat CYP 3A:n substraatteja, piti vaihtaa

samanaikaisesti käytettävää lääkevalmistetta, kun he saivat Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa, verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa (28 %). Jos samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet ovat CYP 3A:n substraatteja, niiden tehon pienenemisen mahdollisuus on otettava huomioon ja niiden tehoa (esim. verenpaineen ja kolesteroliarvojen suhteen) on seurattava (ks. kohta 4.4).

Varfariini

Terveillä tutkittavilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin toistuvia Zurampic-valmisteen 400 mg:n annoksia ja varfariinia kerta-annoksella (25 mg), lesinuradi pienensi R-varfariinialtistusta (vähemmän aktiivinen enantiomeeri) eikä sillä ollut vaikutusta S-varfariinialtistukseen (aktiivisempi enantiomeeri). Lisäksi lesinuradi pienensi INR-arvoa (International Normalised Ratio) ja protrombiiniaikaa (PT) 6–8 %. INR-arvoja on seurattava normaalilla aikataululla eikä lisätoimenpiteitä tarvita.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Lesinuradi on CYP 3A:n heikko tai kohtalainen induktori, ja siksi se saattaa pienentää jotainkin hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksia plasmassa ja siten vähentää ehkäisyvalmisteen tehoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

CYP 2B6:n substraattit

In vitro -tietojen perusteella lesinuradi saattaa olla heikko CYP 2B6:n induktori, mutta tätä yhteisvaikutusta ei ole kliinisesti tutkittu. Siksi on suositeltavaa, että samanaikaisesti Zurampic-valmistetta saavia potilaita seurataan CYP 2B6:n substraattien (esim. bupropioni, efavirensi) tehon heikkenemisen varalta.

Terveillä tutkittavilla tai kihtipotilailla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten perusteella Zurampic-valmisteella ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden eli NSAID-lääkkeiden (naprokseenin ja indometasiinin), tolkisiinin, repaglinidin, tolbutamidin, febuksostaatin tai allopurinolin kanssa. Zurampic pienensi hiukan oksipurinolialtistusta. Oksipurinoli on URAT1:n substraatti ja allopurinolin päämetaboliitti. Zurampic-valmisteen ja allopurinolin yhdistelmän virtsahappopitoisuutta pienentävä vaikutus oli kuitenkin huomattavasti suurempi kuin kummallakaan lääkeaineella yksinään.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset lesinuradiin:

CYP2C9:n estäjät ja induktori

Lesinuradialtistus suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP 2C9:n estäjien kanssa. Flukonatsoli, CYP 2C9:n keskivahva estäjä, suurensi lesinuradin AUC-arvoja (56 %) ja C_{max} -arvoja (38 %) sekä virtsaan muuttumattomana erittyneen lesinuradin määrää. Muiden CYP 2C9:n keskivahvojen estäjien, kuten amiodaronin, odotetaan myös vaikuttavan saman verran lesinuradin farmakokinetiikkaan. Sen vuoksi Zurampic-valmistetta suositellaan käyttämään varovaisuutta noudattaen potilaille, jotka käyttävät CYP 2C9:n keskivahvaa estäjää. Lesinuradialtistuksen odotetaan pienenevän, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP 2C9:n induktorien (kuten karbamatsepiinin, CYP 2C9:n keskivahvan induktorin) kanssa. Tehon heikkenemistä on seurattava, kun Zurampic-valmistetta käytetään samanaikaisesti CYP 2C9:n induktorin kanssa.

Rifampiini

Rifampiini, OATP:n estäjä ja CYP 2C9:n induktori, pienensi lesinuradialtistusta ja pienensi hiukan virtsaan muuttumattomana erittyneen lesinuradin määrää ilman kliinisesti merkityksellistä vaikutusta. Se, ettei yhteisvaikutuksia havaittu, saattoi johtua CYP 2C9:n induktiosta ja OATP1B1:n ja -1B3:n estosta yhdessä.

Epoksidihydrolaasin estäjät

Mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin (mEH) estäjät (kuten valproiinihappo ja valpromidi) saattavat häiritä lesinuradin metaboliaa. Zurampic-valmistetta ei pidä antaa mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin estäjien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja lesinuradin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Zurampic-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei pidä luottaa pelkästään hormonaaliseen ehkäisyyn Zurampic-hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet lesinuradin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Zurampic-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Lesinuradin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Lesinuradilla ei ole todettu olevan vaikutuksia rottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lesinuradilla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zurampic-valmisteen 200 mg:n annoksen turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 kliinisissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (jatkotutkimukset mukaan lukien). Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella saaneilla potilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat influenssa, ruokatorven refluksitauti, päänsärky ja kohonnut veren kreatiniiniarvo. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaiskivitäutiä ilmenei vakavina haittavaikutuksina melko harvoin (alle 1 tapaus 100 potilasta kohti) (ks. taulukko 1). Kliinisissä tutkimuksissa useimmat haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät, kun Zurampic-hoitoa jatkettiin. Yleisin Zurampic-hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli kohonnut veren kreatiniiniarvo (0,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

Esiintymistiheyden määritely seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukossa 1 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat Zurampic-valmistetta annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän (allopurinolin tai febuksostaatin) kanssa.

Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
<i>Infektiot</i>	Influenssa		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys*
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Dehydraatio	
<i>Hermosto</i>	Päänsärky		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ruokatorven refluksitauti		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Munuaisten vajaatoiminta** Heikentynyt munuaisten toiminta Munuaiskivitauti	
<i>Tutkimukset</i>	Kohonnut veren kreatiniiniarvo		

* Valoherkkyysreaktio, allerginen dermatiitti, kutina ja nokkosihottuma.

** Sisältää suositellut termit: munuaisten vajaatoiminta, munuaisten pitkäaikainen vajaatoiminta ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Munuaisiin liittyvät tapahtumat

Zurampic lisää munuaisten virtsahapon eritystä, mikä saattaa lyhytaikaisesti suurentaa seerumin kreatiniinipitoisuutta ja lisätä munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia ja munuaiskivien muodostumista. Vaikka muitakin annoksia on tutkittu, Zurampic-valmisteen suositeltu annos on 200 mg kerran vuorokaudessa yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa.

Kolmessa 12 kuukauden pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa verrattiin Zurampic-valmistetta yhdistelmänä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa yksinään käytettyyn ksantiinioksidaasin estäjään (lumelääke), seerumin kreatiniiniarvot suurensivat 1,5–2-kertaisiksi lähtötilanteeseen nähden 3,9 %:lla Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella saaneista potilaista, 10,0 %:lla Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 2,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista; seerumin kreatiniiniarvot suurensivat vähintään kaksinkertaisiksi lähtötilanteeseen nähden 1,8 %:lla Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella saaneista potilaista, 6,7 %:lla Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Nämä kohonneet seerumin kreatiniiniarvot yleensä laskivat itsestään, useimmiten ilman hoidon keskeyttämistä. Munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin potilailla, jotka saivat Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella (5,7 %) ja Zurampic-valmistetta annoksella 400 mg (11,8 %), ja niitä verrattiin lumelääkkeeseen (4,5 %). Hoidon keskeytti Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella saaneista 1,2 %, Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella saaneista 3,3 % ja lumelääkettä saaneista 1 % (ks. kohta 4.4). Yleisin munuaisiin liittyvä haittavaikutus oli veren kohonnut kreatiniiniarvo (4,3 %:lla Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella saaneista ja 7,8 %:lla Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella saaneista, kun lumelääkeryhmässä vastaava osuus oli 2,3 %). Potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, munuaisiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samansuuruinen kaikissa hoitoryhmissä: Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) ja lumelääke (13,3 %). Vakavia munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten äkillistä vajaatoimintaa ja heikentynyttä munuaisten toimintaa, ilmoitettiin potilailla, jotka saivat lesinuradia 400 mg:n annoksella (1 %) ja lumelääkettä (0,4 %), mutta ei potilailla, jotka saivat lesinuradia 200 mg:n annoksella. Pitkän aikavälin yhdistelmäjatkokutkimukset mukaan luettuina vakavien munuaisiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuudet (munuaisten äkillinen vajaatoiminta mukaan lukien) 100 potilasvuoden altistusta kohti olivat 0,4 Zurampic-valmisteen 200 mg:n annokselle ja 1,4 Zurampic-valmisteen 400 mg:n annokselle yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Pitkäaikaisten 24 kuukauteen asti jatkuneiden jatkokutkimusten tulosten perusteella munuaisiin liittyvä turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen lumekontrolloiduissa tutkimuksissa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

6 kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin Zurampic-valmistetta monoterapiana, munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 17,8 %:lla Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella ainoana lääkkeenä saaneista potilaista ja vakavia munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia (mukaan lukien munuaisten äkillinen vajaatoiminta) ilmoitettiin 4,7 %:lla Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella ainoana lääkkeenä saaneista potilaista. Näitä haittavaikutuksia ei ilmoitettu lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Vakavista munuaisiin liittyvistä haittavaikutuksista ilmoitettiin munuaisten vajaatoimintaa 1,9 %:lla, munuaisten äkillistä vajaatoimintaa 1,9 %:lla ja heikentynyttä munuaisten toimintaa 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat lesinuradia 400 mg:n annoksella monoterapiana. Mitään näistä ei ilmoitettu lumelääkettä saaneilla potilailla. Vaikeiden munuaisiin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus suureni monoterapian yhteydessä verrattuna yhdistelmähoitoon ksantiinioksidaasin estäjän kanssa, joten Zurampic-valmistetta ei pidä käyttää monoterapiana (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Potilaat, joilla oli aiemmin ollut munuaiskiviä, saivat osallistua 12 kuukauden pituisiin tutkimuksiin, joissa arvioitiin Zurampic-valmistetta yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa. Näissä tutkimuksissa ilmoitettiin munuaiskivihaittavaikutuksia (joista yleisin oli munuaiskivitauti) potilailla, jotka olivat saaneet Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella (0,6 %), Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella (2,5 %) ja lumelääkettä (1,7 %).

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa, kliinisissä yhdistelmähoitotutkimuksissa merkittäviksi sydän- ja verisuonitapahtumiksi arvioitujen haittatapahtumien (kardiovaskulaarinen kuolema, muu kuin kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai muu kuin kuolemaan johtanut aivohalvaus) ilmaantuvuudet olivat 1/52 potilasvuoden altistusta kohti lumelääkkeellä 0,71 (95 %:n luottamusväli 0,23, 2,21), Zurampic-valmisteen 200 mg:n annoksella 0,96 (95 %:n luottamusväli 0,36, 2,57) ja Zurampic-valmisteen 400 mg:n annoksella 1,94 (95 %:n luottamusväli 0,97, 3,87), kun näitä käytettiin yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa. Syy-yhteyttä Zurampic-valmisteseen ei ole varmistettu. Kaikilla potilailla, joilla ilmeni merkittävä sydän- ja verisuonitapahtuma ja jotka olivat saaneet Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella, oli ollut aiemmin sydämen vajaatoiminta, aivohalvaus tai sydäninfarkti. Lähtötilanteessa suuren kardiovaskulaarisen riskin ryhmään (määriteltiin ohimenevän aivoverenkiertohäiriön, rasisusrintakivun, sydämen vajaatoiminnan, sydäninfarktin, ääreisverisuonien sairauden ja/tai aivohalvauksen perusteella) kuuluneiden potilaiden alaryhmän *post-hoc*-analyysit osoittivat, että merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuus oli 1/52 lumelääkettä saaneilla ja 4/53 potilailla, jotka saivat Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa.

Yliherkkyys

Kliinisen tutkimuksen aikana lesinuradin käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisia yliherkkyystapauksia (valoherkkyysreaktiota, allergista dermatiittia, kutinaa ja nokkosihottumia). Yksikään tapauksista ei ollut vakava eikä edellyttänyt sairaalahoitoa.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Zurampic-valmisteen turvallisuudessa ei havaittu yleisesti eroja potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eCrCL 30–89 ml/min), verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa eikä yliannostuksen oireita ole varmistettu. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoitoa, kuten huolehdittava potilaan riittävästä nestetasapainosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon eritystä lisäävät lääkkeet
ATC-koodi: M04AB05

Vaikutusmekanismi

Lesinuradi on selektiivinen virtsahapon reabsorption estäjä, joka estää virtsahapon kuljetusta proteiinia (URAT1). URAT1 on pääasiallisesti vastuussa munuaistiehyen lumenista suodattuneen virtsahapon reabsorptiosta. URAT1:tä estämällä lesinuradi lisää virtsahapon eritystä ja siten pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta. Lesinuradi estää myös OAT4:ää, joka on diureettien aiheuttamaan hyperiurikemiaan liittyvä virtsahapon kuljettajaproteiini.

Kun lesinuradia käytetään yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa, se lisää virtsahapon eritystä ja vähentää virtsahapon tuotantoa, mikä pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta entisestään. Lesinuradia on käytettävä ainoastaan yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa, koska yhdistelmän käyttö vähentää eritettävän virtsahapon määrää ja pienentää munuaisiin liittyvien tapahtumien riskiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset seerumin virtsahappopitoisuuteen ja virtsahapon erittymiseen virtsaan

Lesinuradin 200 mg:n annos pienensi seerumin virtsahappopitoisuuksia ja lisäsi virtsahapon munuaispuhdistumaa ja fraktionaalista eritystä terveillä tutkittavilla. Seerumin virtsahappopitoisuudet olivat pienentyneet yksinään annetulla Zurampic-valmisteen 200 mg:n annoksella keskimäärin noin 46 % 6 tunnin kuluttua annoksen antamisesta ja 26 % 24 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Kun Zurampic-valmistetta annettiin 200 mg:n annoksella ksantiinioksidaasin estäjän (febuksostaatin) lisäksi, seerumin virtsahappopitoisuuden havaittiin pienentyneen edelleen 25 % 6 tunnin kuluttua annoksen antamisesta ja 19 % 24 tunnin kuluttua annoksen antamisesta.

Vaikutus sydämen repolarisaatioon

Terveillä tutkittavilla korkeintaan 1 600 mg:n lesinuradiannoksilla ei osoitettu olevan vaikutusta EKG-parametreihin (kuten QT-ajkaan).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa annetun Zurampic-valmisteen 200 mg:n ja 400 mg:n annoksen tehoa tutkittiin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa 1 537 aikuispotilaalla (13 % näistä potilaista oli iäkkäitä, vähintään 65-vuotiaita), joilla oli hyperurikemia ja kihti, yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän, allopurinolin (CLEAR1 ja CLEAR2) tai febuksostaatin (CRYSTAL), kanssa. Kaikki tutkimukset kestivät 12 kuukautta ja potilaat saivat kihtikohtauksia ehkäisevänä hoitona kolkisiinia tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä lesinuradihoidon ensimmäisten 5 kuukauden aikana.

Näiden tutkimusten perusteella Zurampic-hoitoa suositellaan ainoastaan 200 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Zurampic allopurinolin lisälääkkeenä riittämättömän vasteen saaneilla potilailla

CLEAR1- ja CLEAR2-tutkimuksiin osallistui kihtipotilaita, jotka saivat allopurinolia vakaalla annoksella, joka oli vähintään 300 mg (tai 200 mg, jos potilaan munuaisten toiminta oli heikentynyt kohtalaisesti), ja joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli yli 6,5 mg/dl ja jotka olivat ilmoittaneet vähintään 2 kihtikohtausta edellisten 12 kuukauden aikana. Molemmissa tutkimuksissa 61 %:lla

potilaista munuaisten toiminta oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt ja 19 %:lla oli kihtikyhmyjä lähtötilanteessa. Potilaat jatkoivat samalla allopurinoliannoksella ja heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella, Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa.

Ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja sekä CLEAR1- että CLEAR2-tutkimuksessa oli seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon, alle 6 mg/dl, kuukauteen 6 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus. Molemmissa tutkimuksissa huomattavasti suurempi osa potilaista, jotka saivat Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella yhdessä allopurinolin kanssa, saavutti seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon, alle 6 mg/dl, kuukauteen 6 mennessä ja kuukauteen 12 mennessä verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä allopurinolin kanssa (ks. taulukko 2).

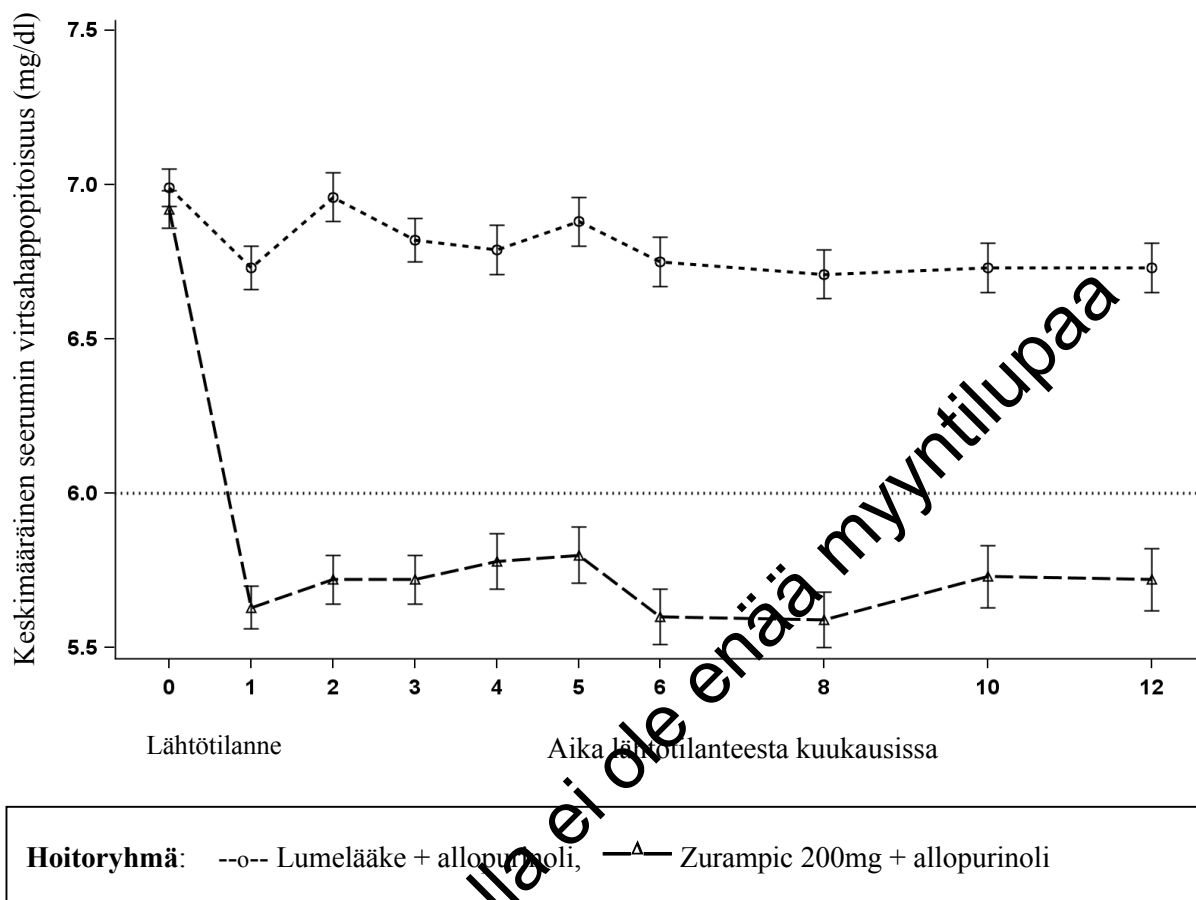
Vakaa pitkäkestoinen vaste osoitettiin suuremmalle osalle potilaista, jotka saivat Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella yhdessä allopurinolin kanssa ja saavuttivat seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon jokaisella tutkimuskäynnillä 3 peräkkäisenä kuukautena (kuukautena 4, 5 ja 6) verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä allopurinolin kanssa (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon (alle 6 mg/dl) saavuttaneiden, Zurampic-valmistetta yhdessä allopurinolin kanssa saaneiden potilaiden osuus – CLEAR1- ja CLEAR2-tutkimusten yhdistetyt tulokset

	Seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon (< 6,0 mg/dl) saavuttaneiden potilaiden osuus N (%)		Osuuksien välinen ero (95 %:n luottamusväli)
Ajankohta	Lumelääke + allopurinoli N = 407	Zurampic 200 mg + allopurinoli N = 405	Zurampic 200 mg vs lumelääke
Kuukaudet 4, 5 ja 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21; 0,32)
Kuukausi 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
Kuukausi 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

Lumelääkkeeseen verrattuna allopurinolin lisälääkkeenä käytetty Zurampic pienensi keskimääräistä seerumin virtsahappopitoisuutta valittomasti ja vaikutus oli pitkäkestoinen hoitoa jatkaneilla potilailla (ks. kuva 1).

Kuva 1 Keskimääräiset seerumin virtsahappopitoisuudet yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin Zurampic-valmistetta yhdessä allopurinolin kanssa potilailla, jotka eivät pelkällä allopurinolilla olleet saaneet riittävää vastetta (seerumin virtsahappopitoisuus ≥ 6 mg/dl)



Kaikissa tutkimuksissa suurempi osa potilaista, jotka saivat Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella yhdessä allopurinolin kanssa, verrattuna lumelääkettä yhdessä allopurinolin kanssa saaneisiin, saavutti seerumin virtsahappopitoisuuden alle 5 mg/dl kuukauteen 6 mennessä (CLEAR1: Zurampic 200 mg + allopurinoli: 29 %, lumelääke + allopurinoli: 10 %; CLEAR2: Zurampic 200 mg + allopurinoli: 35 %, lumelääke + allopurinoli: 5 %).

Zurampic yhdessä febuksostaatin kanssa hoidettaessa kihtiä, johon liittyy virtsahappokyhmyjä CRYSTAL-tutkimukseen osallistui kihtipotilaita, joilla oli mitattavissa olevia kihtikyhmyjä. Potilaat saivat febuksostaattia 80 mg kerran vuorokaudessa 3 viikon ajan ja sitten heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan kerran vuorokaudessa Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella, Zurampic-valmistetta 400 mg:n annoksella tai lumelääkettä yhdessä febuksostaatin kanssa. 66 %:lla potilaista oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta. Lähtötilanteen virtsahappopitoisuus seerumissa 3 viikon febuksostaattimonoterapian jälkeen oli 50 %:lla potilaista vähintään 5,0 mg/dl.

Lumelääkkeeseen verrattuna febuksostaatin lisälääkkeenä käytetty Zurampic pienensi keskimääräistä seerumin virtsahappopitoisuutta välittömästi ja vaikutus oli pitkäkestoinen hoitoa jatkaneilla potilailla.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla lähtötilanteen virtsahappopitoisuus seerumissa oli vähintään 5,0 mg/dl 3 viikon febuksostaattihoidon jälkeen, saavutettiin Zurampic-valmisteen 200 mg:n annokselle yhdessä febuksostaatin kanssa merkittävä ero kaikilla tutkimuskäynneillä verrattuna lumelääkkeeseen yhdessä febuksostaatin kanssa (ks. taulukko 3).

Taulukko 3 Niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli vähintään 5,0 mg/dl lähtötilanteessa ja jotka saavuttivat seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon (alle 5 mg/dl) yhdessä febüksostaatin kanssa annetulla Zurampic-valmisteella

	Seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon (< 5,0 mg/dl) saavuttaneiden potilaiden osuus N (%)		Osuuksien välinen ero (95 %:n luottamusväli)
Ajankohta	Lumelääke + febüksostaatti 80 mg N = 51	Zurampic 200 mg + febüksostaatti 80 mg N = 59	Zurampic 200 mg vs lumelääke
Kuukaudet 4, 5 ja 6	6 (12 %)	23 (39 %)	0,27 (0,12; 0,42)
Kuukausi 6	12 (24 %)	26 (44 %)	0,21 (0,03; 0,38)
Kuukausi 12	12 (24 %)	27 (46 %)	0,22 (0,05; 0,39)

Ensisijainen päätemuuttuja potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Kokonaispopulaatiota vastaavalla tavalla niiden potilaiden osuus, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min) ja jotka olivat saavuttaneet seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon kuukauden 6. kuukaudella, oli 56 % Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella yhdessä allopurinolin kanssa saaneilla ja 29 % lumelääkettä yhdessä allopurinolin kanssa saaneilla potilailla ja 40 % Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella yhdessä febüksostaatin kanssa saaneilla ja 26 % lumelääkettä yhdessä febüksostaatin kanssa saaneilla potilailla, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa vähintään 5,0 mg/dl.

Kliiniset tulokset – hoitoa vaatineet kihtikohtaukset

Hoitoa vaatineiden kihtikohtausten määrät olivat pienet ja verrattavissa hoitoa vaatineiden kihtikohtausten määrään lumelääkkeen käytön yhteydessä satunnaistettujen tutkimusten viimeisten 6 kuukauden aikana (kun kihtikohtauksia ehkäisevä hoito oli lopetettu) ja pistemäärän mediaani oli nolla. Pitkäaikaisissa kontrolloimattomissa jatkotutkimuksissa hoitoa vaatineiden kihtikohtausten määrä pieneni edelleen 60 %:lla tutkittavista, jotka siirtyivät jatkotutkimuksiin ja jatkoivat Zurampic-hoitoa 200 mg:n annoksella yhdessä allopurinolin tai febüksostaatin kanssa korkeintaan yhden ylimääräisen hoitovuoden ajan.

Kliiniset tulokset – kihtikyhmyjen katoaminen ja pieneneminen

CRYSTAL-tutkimuksessa niiden tutkittavien osuus, joilla vähintään yksi kohteena oleva kihtikyhmy katosi kokonaan (määriteltiin siten, että ainakin yksi kohteena oleva kihtikyhmy katosi 100-prosenttisesti eikä yhdessäkään kihtikyhmyssä havaittu etenemistä), oli suurempi Zurampic-valmistetta 200 mg:n annoksella yhdessä febüksostaatin kanssa saaneiden ryhmässä kuin lumelääkettä yhdessä febüksostaatin kanssa saaneiden ryhmässä, vaikka ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Zurampic: 21 %, lumelääke: 21 %). Kun Zurampic-hoitoa 200 mg:n annoksella yhdessä febüksostaatin kanssa jatkettiin enintään 24 kuukauden ajan, sellaisten tutkittavien osuus, joilla ainakin yksi kohteena oleva kihtikyhmy katosi kokonaan, suureni 53 %:iin.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Zurampic-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa hyperurikemian hoito ja ehkäisy (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lesinuradin absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Lesinuradi imeytyy nopeasti suun kautta antamisen jälkeen. Suun kautta annetun lesinuradin kerta-annoksen antamisen jälkeen joko aterian jälkeen tai tyhjiin mahaan huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutettiin 1–4 tunnissa. Lesinuradin C_{max} ja AUC-altistukset suurenevät suhteessa lesinuradin kerta-annokseen annosalueella 5–1 200 mg.

Aterian jälkeen otetun lesinuradin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen lesinuradin $C_{\max}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 6 µg/ml ja AUC-arvon geometrinen keskiarvo oli 29 µg/h/ml. Aterian rasvapitoisuudella ei ollut ilmeistä vaikutusta lesinuradin farmakokinetiikkaan. Kliinisissä tutkimuksissa Zurampic annettiin aterian yhteydessä, koska seerumin virtsahappopitoisuus pieneni enemmän, kun Zurampic annettiin aterian jälkeen.

Zurampic annetaan lesinuradin atropisomeerien 50:50-suhteisena seoksena. Atropisomeerien 1 ja 2 AUC_{0-24} -arvojen suhde oli 44:56, koska atropisomeeri 1 metaboloituu tehokkaammin kuin atropisomeeri 2, minkä seurauksena atropisomeerin 1 altistus plasmassa on pienempi kuin atropisomeerilla 2.

Jakautuminen

Lesinuradi sitoutuu voimakkaasti (yli 98-prosenttisesti) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole merkittävästi erilainen potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta. Laskimoon annetun lesinuradin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus oli noin 20 l. Lesinuradin AUC- ja $C_{\max}$ -arvojen suhdeluku plasman ja veren välillä oli noin 1,8, mikä viittaa siihen, että suuri osa radioaktiivisuudesta kertyi plasmatilavuuteen ja tunkeutunut tai jakautunut voimakkaasti punasoluihin.

Biotransformaatio

Lesinuradi metaboloituu oksidatiivisesti lähinnä sytokromi P₄₅₀ (CYP) 2C9:n välityksellä välituotemetaboliitiksi M3c (ei todeta *in vivo*), minkä jälkeen se metaboloituu mEH:n (mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin) välityksellä metaboliitiksi M4. CYP 1A1, CYP 2C19 ja CYP 3A vaikuttavat lesinuradin metaboliaan erittäin vähän. Atropisomeeri 1 metaboloituu tehokkaasti CYP 2C9:n välityksellä, kun taas atropisomeeri 2 metaboloituu erittäin vähän sekä CYP 2C9:n että CYP 3A4:n välityksellä. On epäselvää, ovatko metaboliittitodistukset plasmassa erittäin pieniä. Metaboliittien ei tiedetä vaikuttavan lesinuradin virtsahappopitoisuutta pienentävään kykyyn.

Eliminaatio

Munuaispuhdistuma on 25,6 ml/min (variaatiokerroin = 56 %). Lesinuradi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja sen munuaispuhdistuma on suuri (verrattuna tyypilliseen ihmisen glomerulusten suodatusnopeuteen), mikä viittaa siihen, että radioaktiivisella erityksellä on suuri merkitys lesinuradin erittymisessä munuaisten kautta. 7 päivän sisällä radioaktiivisesti merkityn lesinuradin kerta-annoksen antamisen jälkeen annetusta radioaktiivisesta annoksesta 63 % erittyi virtsaan ja 32 % erittyi ulosteeseen. Suurin osa virtsaan erittyneestä radioaktiivisuudesta (yli 60 % annoksesta) erittyi ensimmäisten 24 tunnin aikana. Virtssassa oli muuttumatonta lesinuradia noin 30 % annoksesta. Lesinuradin eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2}$) oli noin 5 tuntia kerta-annoksen antamisen jälkeen. Lesinuradi ei akkumuloitu toistuvien annosten jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Toistuvien kerta-annosjaksoissa annettujen Zurampic-annosten jälkeen ei todettu viitteitä ajasta riippuvaisista muutoksista farmakokinetiikassa ja annos-pitoisuussuhde säilyi.

Yhteisvaikutusten arviointi *in vitro*

Lesinuradi metaboloituu pääasiassa CYP 2C9:n ja mEH:n välityksellä ja vähemmän CYP 1A1:n, CYP 2C19:n ja CYP 3A:n välityksellä. *In vitro* lesinuradi on CYP 2C8:n, mutta ei CYP 1A2:n, CYP 2B6:n, CYP 2C9:n, CYP 2C19:n, CYP 2D6:n, CYP 3A4:n tai mEH:n estäjä. Lisäksi lesinuradi indusoi CYP 2B6- ja CYP 3A -entsyymejä *in vitro* CAR/PXR-tumareseptorien kautta. *In vivo* lesinuradi ei ole CYP 2C9:n eikä -2C8:n estäjä eikä induktori, mutta se on CYP 3A:n heikko tai keskivahva induktori. CYP 2B6 -entsyymiä ei ole tutkittu *in vivo*.

Lesinuradi on OATP1B1:n, OAT1:n, OAT3:n ja OCT1:n substraatti. Lesinuradi on OATP1B1:n, OAT1:n, OAT3:n, OAT4:n ja OCT1:n estäjä *in vitro* kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla plasmassa. Lesinuradi ei kuitenkaan vaikuttanut OATP1B1:n, OAT1:n, OAT3:n ja OCT1:n aktiivisuuteen *in vivo*. Lesinuradi ei ole P-glykoproteiinin, BCRP:n, OATP1B3:n, MRP2:n, MRP4:n, OCT2:n, MATE1:n tai MATE2-K:n estäjä *in vitro*.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

Korkeintaan 12 kuukauden ajan hoitoa saaneiden kihtipotilaiden kliinisten tulosten populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan lesinuradialtistus suureni arviolta noin 12 % potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 31 % potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ja 65 % potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Kun potilaille, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt, annettiin kerta-annos lesinuradia ja verrattiin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali, lesinuradin $C_{\max}$ oli 36 % ja AUC 30 % suurempi (200 mg) potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eCrCL 60–89 ml/min), $C_{\max}$ 20 % ja AUC 73 % suurempi (200 mg) ja $C_{\max}$ 3 % ja AUC 50 % suurempi (400 mg) potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eCrCL 30–59 ml/min), ja $C_{\max}$ 13 % suurempi ja AUC 113 % suurempi (400 mg) potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eCrCL < 30 ml/min).

Heikentynyt maksan toiminta

Kun lesinuradin 400 mg:n kerta-annos annettiin potilaille, joilla oli lievästi (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalaisesti (Child-Pugh-luokka B) heikentynyt maksan toiminta, lesinuradin $C_{\max}$ -arvot olivat samanlaiset ja lesinuradin AUC-arvo oli 7 % suurempi potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt maksan toiminta, ja 33 % suurempi potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta, verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Potilaista, joilla oli vaikeasti (Child-Pugh-luokka C) heikentynyt maksan toiminta, ei ole kliinisiä kokemuksia.

CYP 2C9:n suhteen hitaat metaboloijat

Noin puolet lesinuradin suun kautta annetusta annoksesta poistuu CYP 2C9 -välitteisellä metaboliolla. CYP 2C9 -genotyypin vaikutusta lesinuradin farmakokineetiikkaan tutkittiin 8 terveellä tutkittavalla ja 59 kihtipotilaalla, joille annettiin lesinuradia vuorokautsannoksella 200–600 mg ilman ksantiinioksidaasin estäjää tai sen kanssa. 400 mg:n annoksella CYP 2C9:n suhteen nopeisiin metaboloijiin (CYP 2C9 *1/*1 [N = 41]) verrattuna CYP 2C9:n suhteen keskinopeilla metaboloijilla todettiin suuremmat lesinuradialtistukset (CYP 2C9 *1/*3 [N = 4], AUC-arvo suureni noin 22 %), kuten myös CYP 2C9:n suhteen hitailla metaboloijilla (CYP 2C9 *3/*3 [N = 1], AUC-arvo suureni noin 111 %), sekä lesinuradin voimakas erittyminen munuaisten kautta. Yksittäiset arvot sopivat kuitenkin hyvin nopeilla metaboloijilla todetulle vaihteluvälille.

Zurampic-valmistetta on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joiden tiedetään tai epäillään aiempien tietojen tai muista CYP 2C9:n substraateista saatujen kokemusten perusteella olevan CYP 2C9:n suhteen hitaat metaboloijia (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, sukupuolella, rodulla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lesinuradin farmakokineetiikkaan. Farmakokineettisen mallinnuksen simulaatioiden perusteella potilailla, joiden munuaisten toiminta on kohtalaisesti heikentynyt ja joiden CYP 2C9 -aktiivisuus on vähentynyt (potilas käyttää samanaikaisesti CYP 2C9:n estäjää tai on CYP 2C9:n suhteen hidas metaboloija), AUC-arvon ennustetaan suurenevan suunnilleen 200 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti ja joiden CYP 2C9 -aktiivisuus ei ole heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

hypromelloosi
mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
krospovidoni, tyyppi A
magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

hypromelloosi
titaanidioksidi
triasetiini
indigokarmiini
Brilliant Blue FCF

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas (PVC/PVDC/alumiini) läpipainopakkaus, jossa on 10 tai 14 tablettia (kalenteriläpipainopakkaus).
Pakkaukset, joissa on 10, 28, 30 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoiduissa läpipainopakkauksissa.
Pakkaus, jossa on 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskoota ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksa
Puh/Tel: +49-241-569-0

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1080/001 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1080/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1080/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1080/004 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1080/005 100 x 1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. helmikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

PP kuukausi VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTUKSEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKOVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyönteiskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Valvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun tutkimussuunnitelman mukainen havainnoiva prospektiivinen tutkimus selvittääkseen lesinuradialtistukseen liittyvää kardiovaskulaarista riskiä pääasiassa potilailla, joilla on aiempia kardiovaskulaarisia sairauksia, ja toimitettava tutkimuksen tulokset.	Toinen vuosineljännes 2019

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zurampic 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
lesinuradi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lesinuradia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettiä
28 kalvopäällysteistä tablettiä
30 kalvopäällysteistä tablettiä
98 kalvopäällysteistä tablettiä
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettiä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1080/001 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1080/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1080/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1080/004 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1080/005 100 x 1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEINNÖITUKSELLE

zurampic 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

EI-PERFOROITU LÄPIPAINOPAKKAUS (10 TABLETTIA)
PERFOROITU YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS
KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUS (14 TABLETTIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zurampic 200 mg tabletti
lesinuradi

2. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Grünenthal GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zurampic 200 mg kalvopäällysteinen tabletti lesinuradi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zurampic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zurampic-valmistetta
3. Miten Zurampic-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zurampic-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zurampic on ja mihin sitä käytetään

Zurampic sisältää vaikuttavana aineena lesinuradia ja sitä käytetään kihdin hoitoon aikuisille potilaille. Zurampic pienentää virtsahapon pitoisuutta veressä. Zurampic-valmistetta täytyy käyttää yhdessä allopurinolin tai febuksostaatin kanssa, jotka ovat ksantiinioksidaasin estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä ja joita myös käytetään kihdin hoitoon, sillä ne pienentävät virtsahapon pitoisuutta veressä.

Lääkäri määrää sinulle Zurampic-valmistetta, jos aiemmin käyttämäsi lääke ei tehota kihtiin. Sinun on käytettävä Zurampic-valmistetta yhdessä joko allopurinolin tai febuksostaatin kanssa.

Miten Zurampic vaikuttaa:

Kihti on eräs nivelrheuman muoto, jonka aiheuttaa uraattikiteiden muodostuminen nivelten ympärille. Zurampic pienentää virtsahapon määrää veressä ja siten pysäyttää tämän kiteiden muodostumisen ja saattaa estää nivelen lisävauriot.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zurampic-valmistetta

Älä ota Zurampic-valmistetta

- jos olet allerginen lesinuradille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tuumorilyysioireyhtymä – kasvaimen solujen nopea tuhoutuminen, joka voi suurentaa virtsahapon pitoisuutta
- jos sinulla on Lesch-Nyhanin oireyhtymä – lapsuusiässä alkava harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa veren virtsahappopitoisuus on liian suuri
- jos munuaistesi toiminta on selvästi heikentynyt tai jos sinulla on loppuvaiheen munuaissairaus
- jos olet saanut munuaissiirteen
- jos saat dialyysihoitoa.

Älä ota Zurampic-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Zurampic-valmisteen käyttöä, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zurampic-valmistetta.

Kiinnitä huomiota haittavaikutuksiin

Zurampic saattaa aiheuttaa vakavia munuaissairauksia (ks. kohta 4), joita ilmenee useammin, jos Zurampic-valmistetta käytetään yksinään (ks. kohta 3). Lääkäri saattaa kehottaa sinua menemään tutkimuksiin, joissa tarkistetaan munuaistesi toiminta.

Keskustele lääkärin kanssa ennen Zurampic-valmisteen käyttöä, jos sinulla on tai on ollut sydämen vajaatoiminta tai muu sydänsairaus.

Jos kihti pahenee

Joillakin ihmisillä saattaa ilmetä enemmän kihtikohtauksia, kun he aloittavat Zurampic-hoidon ja hoidon ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana. Jos näin käy, jatka Zurampic-valmisteen käyttöä ja keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääke pienentää sydämen virtsahapon määrää. Ajan mittaan kihtikohtauksia tulee harvemmin, jos jatkat Zurampic-valmisteen käyttöä lääkärin ohjeiden mukaan.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle muita lääkkeitä, kuten kolkisiinia ja ei-steroidilaalisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä). Niiden tarkoituksena on ehkäistä tai hoitaa kihtikohtausten oireita (nivelen äkillistä tai voimakasta kipua ja turvotusta). Lääkäri kertoo, miten pitkään sinun on otettava näitä muita lääkkeitä.

Kokeet ja seuranta

Lääkäri tarkistaa munuaistesi toiminnan ennen Zurampic-hoidon aloittamista ja sen aikana. Lääkäri saattaa harkita Zurampic-hoidon lopettamista, jos verikokeet osoittavat, että munuaistesi toiminta on muuttunut (veren kreatiniiniarvot ovat suurentuneet), tai jos sinulla on munuaissairauden oireita. Lääkäri saattaa kehottaa sinua jatkamaan Zurampic-hoitoa, kun munuaistesi toiminta on parantunut.

Lapset ja nuoret

Zurampic-valmisteen käyttöä ei suositeta alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Zurampic

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, koska Zurampic voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden vaikutustapaan ja tietyt lääkkeet voivat vaikuttaa Zurampic-valmisteen vaikutustapaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niillä saattaa olla yhteisvaikutuksia Zurampic-valmisteen kanssa ja lääkärin on tiedettävä niistä:

- asetyylisalisyylihappo – lievittää kuumetta ja kipua – yli 325 mg:n vuorokausiannoksella
- verenpainelääkkeet, kuten amlodipiini
- kolesterolilääkkeet, kuten simvastatiini
- flukonatsoli – sieni-infektiolääke
- amiodaroni – rytmihäiriölääke
- valproiinihappo, valpromidi tai karbamatsipiini – kohtausten (kouristuskohtausten) ja mielialahäiriöiden hoitoon ja migreenin ehkäisemiseen käytettäviä lääkkeitä
- sildenafili – erektiohäiriön hoitoon käytettävä lääke
- ehkäisyvalmisteet – käytetään raskauden ehkäisyyn, mukaan lukien ehkäisytabletit (e-pillarit), -pistokset ja -laastarit sekä implantaatiokapselit
- rifampiini – tuberkuloosilääke
- varfariini – käytetään estämään verihyytymien muodostumista jaloissa, keuhkoissa, aivoissa ja sydämessä ja niiden hoitoon.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Zurampic-valmisteen käyttöä.

Raskaus ja imetys

Zurampic-valmisteen käyttöä on vältettävä raskauden tai imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zurampic-valmisteella ei oleteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Zurampic sisältää laktoosia

Zurampic-tabletit sisältävät laktoosia (sokerityyppi). Jos lääkärisi on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä, ota yhteys lääkäriin ennen kuin käytät tätä lääkevalmistetta.

3. Miten Zurampic-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Zurampic täytyy ottaa aina yhdessä joko allopurinolin tai febuksostaatin aamuannoksen kanssa.

Näiden ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa lisätä munuaisiin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4).

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Suosittelun annos on yksi 200 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa aamulla. Älä ota enempää kuin yksi (1) Zurampic-tabletti vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- ota Zurampic aamulla ruuan ja veden kanssa
- ota Zurampic samaan aikaan kuin otat ksantiinioksidaasin estäjän eli allopurinolin tai febuksostaatin aamuannoksen. Jos otat Zurampic-valmistetta yksinään, sinulle kehittyy todennäköisemmin munuaisvaurioita.
- juo runsaasti vettä päivän aikana. Kaksi litraa on hyvä määrä.

Jos lopetat ksantiinioksidaasin estäjän käytön, sinun täytyy lopettaa myös Zurampic-valmisteen käyttö. Zurampic-valmistetta ei saa milloinkaan ottaa ilman ksantiinioksidaasin estäjää. Näiden ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa lisätä munuaisiin liittyvien haittavaikutusten riskiä.

Jos otat enemmän Zurampic-valmistetta kuin sinun pitäisi

Keskustele lääkärin kanssa tai mene lähimpään sairaalaan, jos otat enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi.

Jos unohdat ottaa Zurampic-valmistetta

Jos sinulta jää Zurampic-annos väliin, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava Zurampic-annos vasta seuraavana aamuna allopurinoli- tai febuksostaattiannoksen kanssa. Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, miten seuraava annos otetaan.

Jos lopetat Zurampic-valmisteen käytön

Älä lopeta Zurampic-valmisteen käyttöä kysymättä lääkäriltä neuvoa, vaikka voitisi olisikin parempi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset hättavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa hättavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat hättavaikutukset – melko harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta Lopeta Zurampic-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista hättavaikutuksista, sillä ne saattavat olla merkkejä munuaissairaudesta – saatat tarvita kiireellistä lääkärihoitoa:

- kipu kyljessä (kylkiluiden alapuolella ja lonkkaluun yläpuolella)
- pahoinvointi, oksentelu
- muutokset virtsaamisessa tai virtsaamisvaikeudet
- väsymys, huonovointisuus tai ruokahaluttomuus.

Muita hättavaikutuksia ovat:

Yleiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä

- flunssa (influenssa)
- päänsärky
- verikokeella todettava veren kohonnut kreatiniiniarvo
- närästys (happorefluksi).

Melko harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta

- munuaiskivet
- kuivuminen (nesteen liiallisesta menetyksestä johtuva elimistön kuivuminen).

Harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta

- ihoreaktiot, kuten punoitus, ihon kutina, paukamainen ihottuma (nokkosihottuma) tai ihottuma, joka ilmenee, kun iho altistuu auringonvalolle.

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zurampic-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zurampic sisältää

- Vaikuttava aine on lesinuradi.
- Yksi Zurampic 200 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 200 mg lesinuradia.
- Muut aineet ovat:
- tabletin ydin: hypromelloosi, mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), krospovidoni, magnesiumstearaatti

- kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi, triasetiini, indigokarmiini, brilliant blue FCF.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

Zurampic 200 mg: sininen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, mitoiltaan 5,7 x 12,9 mm, toisella puolella merkintä "LES200".

Zurampic 200 mg tabletteja on saatavilla kirkkaissa läpipainopakkauksissa, joissa on 10, 28, 30 tai 98 tablettia ei-perforoiduissa läpipainopakkauksissa ja 100 x 1 tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa
Puh/Tel: +49-241-569-0

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

Grünenthal Norway AS
C.J. Hambros Plass 2C

0164 Oslo
Tlf: +47 22996054

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

Grünenthal Italia S.p.A.
Tel: +39 02 4306 01

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

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

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa