

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, ami lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zurampic 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg lezinurad filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 52,92 mg laktóz tablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ovális, 5,7 × 12,9 mm-es, kék tablettá.

A tablettá egyik oldalán „LES200” bevésés van.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zurampic a hyperuricaemia kiegészítő kezelésére javallott egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinálva, olyan köszvényes felhott betegeknek (tophussal vagy anélkül), akiknél egy önmagában adott xantin-oxidáz-inhibitor megfelelő dózisával nem érték el a kitűzött szérumban húgysavszintet.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Zurampic javasolt adagja naponta egyszer, reggel 200 mg. Ez egyben a maximális dózis is (lásd 4.4 pont).

A Zurampic tablettákat a xantin-oxidáz-inhibitor, vagyis az allopurinol vagy a febuxosztát reggeli adagjával azonos időben, azzal egyidejűleg kell alkalmazni. Az allopurinol javasolt minimális dózisa 300 mg, vagy a közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknek (kreatinin-clearance [CrCL] 30-59 ml/perc) 200 mg. Ha a xantin-oxidáz-inhibitorral végzett kezelést megszakítják, a Zurampic adagolását is abba kell hagyni.

Tájékoztatni kell a betegeket, hogy ezeknek az utasításoknak a figyelmen kívül hagyása növelheti a renális események kockázatát (lásd 4.4 pont).

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy maradjanak kellően hidratáltak (pl. 2 liter folyadék naponta).

A szérumban a húgysavszint célértéke kevesebb mint 6 mg/dl (360 µmol/l). A tophusos vagy tartós tünetekkel bíró betegeknél a célérték kevesebb mint 5 mg/dl (300 µmol/l). A szérumban a húgysavszint célérték vizsgálata már 4 héttel a Zurampic-kezelés elkezdése után elvégezhető.

A köszvény fellángolásának kolhicinnel vagy egy nem szteroid gyulladáscsökkentővel (NSAID) történő profilaxisa a kezelés elkezdése után még legalább 5 hónapig javasolt (lásd 4.4 pont).

Speciális populációk

Idősek (≥ 65 év)

Az életkor alapján a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor az idős betegeknél nagyobb a csökkent vesefunkció valószínűsége (lásd a vesekárosodásra vonatkozó adagolási ajánlásokat). A nagyon idős (≥ 75 év) betegeknél korlátozottak a tapasztalatok (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A Zurampic-ot nem szabad elkezdni a súlyosan beszűkült veseműködésű (CrCL kevesebb mint 30 ml/perc), a végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy a dializált betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont). Hatásmechanizmusa alapján előfordulhat, hogy a lezinurad nem hatékony ezeknél a betegeknél (lásd 5.1 pont). A Zurampic-ot nem szabad elkezdni a vesetranszplantált betegeknél.

Az enyhén vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél (CrCL 30-89 ml/perc) a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). A Zurampic óvatosan alkalmazandó a 30-kevesebb mint 45 ml/perc CrCL értékkel rendelkező betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az enyhén vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh A és B stádium) a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A Zurampic-ot súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták, ezért az adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők

A Zurampic biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

A Zurampic-ot reggel kell bevenni, étkezés közben, vízzel.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A tumor lysis szindrómás vagy a Lesch-Nyhan szindrómás betegek.

Súlyosan beszűkült veseműködés (CrCL kevesebb mint 30 ml/perc), végstádiumú vesebetegség, vesetranszplantált vagy dialízisben részesülő betegek (lásd 4.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Renalis események

A xantin-oxidáz-inhibitorral kombinált 200 mg lezinurad-kezelés a szérumban kreatininszint emelkedett előfordulási gyakoriságával járt, ami az emelkedett renalis húgysav-excretióval függ össze. A vesefunkcióval összefüggő mellékhatások a Zurampic elkezdése után jelentkezhetnek (lásd 4.8 pont). A szérumban kreatininszint-emelkedés és a vesékkel összefüggő mellékhatások, köztük a súlyos mellékhatások magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg a 400 mg Zurampic mellett, amikor önmagában vagy egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinációban alkalmazták, és a legmagasabb előfordulási gyakoriságot akkor észlelték, amikor a Zurampic-ot monoterápiában alkalmazták. A Zurampic-ot nem szabad monoterápiában vagy a javasolt adag feletti dózisokban alkalmazni.

A Zurampic-kal szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegekben, akiknek a számított kreatinin-clearance (eCrCL) -értéke kevesebb mint 45 ml/perc, ezért a Zurampic-ot óvatosan kell alkalmazni az olyan betegekben, akiknek a CrCL-értéke 30 ml/perc és kevesebb mint 45 ml/perc közé esik.

A vesefunkciót a Zurampic elkezdése előtt vizsgálni kell, majd azt követően rendszeres időközönként ellenőrizni kell, például 4 alkalommal egy évben, klinikai szempontok alapján, mint például a kiindulási vesefunkció, a volumen-deplécio, a kísérőbetegségek vagy egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek. Azokat a betegeket, akiknek a szérumban kreatininszintje a kezelés előtti érték több mint 1,5-szeresére emelkedik, szorosan monitorozni kell. A Zurampic adását meg kell szakítani, ha a szérumban kreatininszint a kezelés előtti érték kétszeresénél nagyobb értékben emelkedett vagy abban az esetben, ha a szérumban kreatininszint abszolút értéke nagyobb mint 4,0 mg/dl. Azoknál a betegekben, akik esetleg akut húgysav nephropathiára utaló tünetekről, köztük deréktáji fájdalomról, hányingerről vagy hányásról számolnak be, a kezelést meg kell szakítani és a szérumban kreatininszintet azonnal meg kell mérni. A Zurampic-ot nem szabad újra elkezdeni csak akkor, ha van más magyarázat a szérumban kreatininszint eltéréseire.

Már meglévő cardiovascularis betegségek

A Zurampic nem javasolt olyan betegekben, akik instabil anginában, New York Heart Association (NYHA) III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben, nem beállított hypertóniában szenvednek, vagy akik az elmúlt 12 hónapon belül myocardialis infarctuson, stroke-on vagy mélyvénás thrombosison estek át, mivel elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. A stabil állapotú cardiovascularis betegek esetén a haszon/kockázat arányt minden egyes betegnél folyamatosan értékelni kell, figyelembe véve a húgysavszintcsökkentéssel járó előnyöket és a cardialis kockázat emelkedésével szemben (lásd 4.8 pont).

Heveny köszvényes rohamok (a köszvény fellángolása)

A köszvény fellángolása előfordulhat a Zurampic-kezelés elkezdése után. Ez a szérumban húgysavszintcsökkenés következménye, ami az urát szöveti depozitumokból történő mobilizálódását eredményezi. A köszvény fellángolásának kolhicinnel vagy egy nem szteroid gyulladáscsökkentővel történő kezelése a Zurampic-kezelés elkezdése után még legalább 5 hónapig javasolt (lásd 4.2 pont).

A Zurampic adását a köszvény fellángolása miatt nem kell abbahagyni. A köszvény fellángolását egyidejűleg, egyénre szabottan kell kezelni. A folyamatos Zurampic-kezelés csökkenti a köszvényes fellángolások gyakoriságát.

A CYP2C9-genotípus hatása

Az ismerten gyenge CYP2C9 metabolizáló betegeket óvatosan kell kezelni, mivel a vesével összefüggő mellékhatások potenciális kockázata magasabb lehet (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Klinikailag jelentős kölcsönhatások más gyógyszerekkel

CYP3A-szubsztrátok

A lezinurad a CYP3A enyhe - közepesen erős induktora (lásd 4.5 pont). A lezinurad indukáló hatására a Zurampic-kal történő, 2-3 hetes folyamatos egyidejű alkalmazás után számítani kell. Az érzékeny CYP3A-szubsztrát lipidszintcsökkentő gyógyszereket (például lovasztatint vagy szimvasztatint) vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszereket (például amlodipint, felodipint vagy nifedipint) alkalmazó betegeknél a lipidszint és a vérnyomás kiegészítő monitorozása javasolt, mivel hatásosságuk csökkenhet (lásd 4.5 pont).

Hormonális fogamzásgátlók

Előfordulhat, hogy a hormonális fogamzásgátlók, beleértve a *per os*, az injektálható, transdermális és implantálható formákat is, nem megbízhatók, amikor Zurampic-kal alkalmazzák egyidejűleg. A fogamzóképes nőbetegeknek kiegészítő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, és nem hagyatkozhatnak kizárólag a hormonális fogamzásgátlásra, amikor Zurampic-ot szednek (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Nagyon idős kor (≥ 75 év)

A 75 éves és idősebb betegeknél szerzett terápiás tapasztalat korlátozott. Az idős betegek Zurampic-kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Szekunder hyperuricaemia

A szekunder hyperuricaemiában szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatokat (beleértve a szervátültetésen átesetteket is).

Laktóz intolerancia

A Zurampic laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Szalicilátok

A szalicilátok napi 325 mg-nál magasabb dózisa csökkenthetik a lezinurad szérumban a húgysavszintcsökkentő aktivitását, és nem szabad együtt adni a Zurampic-kal. Konzisztens szérumban a húgysavszintcsökkentés volt megfigyelhető azoknál a betegeknél, akik kis dózisú acetilszalicilsavat kaptak a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban, allopurinollal vagy febuxosztáttal kombinálva. A napi 325 mg-os vagy alacsonyabb szalicilát dózisok (azaz cardiovascularis protekció) esetén nincsenek megszorítások.

Tiazid diuretikumok

Konzisztens szérumban a húgysavszintcsökkentés volt megfigyelhető azoknál a betegeknél, akik tiazid diuretikumokat kaptak a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban, allopurinollal vagy febuxosztáttal kombinálva.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

A lezinurad hatása más gyógyszerekre

CYP3A4-szubsztrátok

A CYP3A lezinuraddal történő gyenge vagy közepesen erős indukciója csökkentheti azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a plazma-expozícióját, amelyek a CYP3A szenzitív szubsztrátjai. Az egészséges vizsgálati alanyokkal Zurampic-kal és CYP3A4-szubsztrátokkal végzett interakciós vizsgálatokban a lezinurad csökkentette a szildenafil és az amlodipin plazmakoncentrációit. A szenzitív CYP3A-szubsztrát HMG-CoA-reduktáz gátlók kölcsönhatásba léphetnek a lezinuraddal. A

pivótális klinikai vizsgálatokban a CYP3A4-szubsztrát lipidszintcsökkentőket vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszereket alkalmazó betegek nagyobb arányánál volt szükség az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek cseréjére, amikor egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinációban adott 200 mg Zurampic-kal kezelték őket, mint az egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinált placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 35%, illetve 28%). Az egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-szubsztrát gyógyszerek csökkent hatásosságának lehetőségét mérlegelni, és azok hatásosságát (pl. vérnyomás és koleszterinszint) monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Warfarin

Egy egészséges vizsgálati alanyokkal, a 400 mg Zurampic többszöri dózisaival és egyszeri adag warfarinnal (25 mg) végzett kölcsönhatás-vizsgálatban a lezinurad az *R*-warfarin (a kevésbé aktív enantiomer) csökkent expozíciójához vezetett, és nem volt hatással az *S*-warfarin (az aktívabb enantiomer) expozíciójára. Ezenkívül a lezinurad a nemzetközi normalizált arány (INR) és a prothrombin idő (PT) 6-8%-os csökkenéséhez vezetett. A normál INR monitorozási ütemtervet kell alkalmazni, további teendők nincsenek.

Hormonális fogamzásgátlók

A lezinurad a CYP3A gyenge - közepesen erős induktora, és ezért elméletileg csökkentheti bizonyos hormonális fogamzásgátlók plazmakoncentrációit, ennek következtében csökkentve a fogamzásgátló hatásosságát (lásd 4.4 és 4.6 pont).

CYP2B6-szubsztrátok

In vitro adatok alapján a lezinurad a CYP2B6 enyhe induktora lehet, de ezt a kölcsönhatást klinikailag nem vizsgálták. Ezért javasolt, hogy a Zurampic-kal történő együttes alkalmazás esetén a betegeknél monitorozzák a CYP2B6-szubsztrátok (pl. bupropion, efavirenz) csökkent hatásosságát.

Az egészséges vizsgálati alanyokkal vagy köszvényes betegekkel végzett interakciós vizsgálatokban a Zurampic nem lépett klinikailag jelentős kölcsönhatásba a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (naproxén és indometacin) a kolhicinnel, a repagliniddal, a tolbutamiddal, a febuxosztáttal vagy az allopurinollal. A Zurampic enyhén csökkentette az oxipurinol (egy URAT1-szubsztrát), az allopurinol fő metabolitjának expozícióját, ugyanakkor az allopurinollal történő kombináció húgysavszintcsökkentő hatása lényegesen nagyobb volt, mint bármelyik, önmagában adott hatóanyagé.

Más gyógyszerek lezinuradra gyakorolt hatása

CYP2C9-inhibitorok és -induktorok

A lezinurad-expozíció növekszik, amikor CYP2C9-inhibitorokkal adják egyidejűleg. A flukonazol egy közepesen erős CYP2C9-inhibitor, megemelte a lezinurad AUC-t (56%) és C_{max} -át (38%), valamint vizeletben változatlan formában kiválasztódott lezinurad mennyiségét. Más CYP2C9-inhibitorok, mint például az amiodaron várhatóan hasonló mértékben befolyásolják a lezinurad farmakokinetikai tulajdonságait. Ezen a CYP2C9 közepesen erős inhibitorait szedő betegeknél a Zurampic-ot óvatosan kell alkalmazni. A lezinurad-expozíció várhatóan csökken, amikor CYP2C9-induktorokkal (pl. karbamazepin, egy közepesen erős CYP2C9-induktor) adják egyidejűleg. A csökkent hatásosságot monitorozni kell, amikor a Zurampic-ot CYP2C9-induktorokkal adják egyidejűleg.

Ritampin

A ritampin, ami egy OATP-inhibitor és egy CYP2C9-induktor, csökkentette a lezinurad-expozíciót, és klinikailag jelentős hatás nélkül enyhén csökkentette a vizeletben változatlan formában kiválasztódott lezinurad mennyiségét. A megfigyelhető kölcsönhatás hiánya valószínűleg a CYP2C9-indukció és az OATP1B1 és 1B3-gátlás kombinációjának köszönhető.

Epoxid-hidroláz-inhibitorok

A mikroszomális epoxid-hidroláz (mEH) inhibitorai (pl. valproinsav, valpromid) gátolhatják a lezinurad metabolizmusát. A Zurampic-ot nem szabad mEH-inhibitorokkal együtt adni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a lezinurad tekintetében.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Zurampic alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt. A fogamzóképes nőt betegek nem hagyatkozhatnak kizárólag a hormonális fogamzásgátlásra, amikor Zurampic-et szednek (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szoptatás

A patkányokkal végzett állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok a lezinurad anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. A kockázatot a csecsemőre nézve nem lehet kizárni. A Zurampic alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A lezinurad emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Patkányokkal nem volt a párzásra vagy a fertilitásra gyakorolt hatás a lezinurad mellett (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lezinurad nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása:

A Zurampic 200 mg biztonságosságát a fázis III, kombinált kezeléssel végzett klinikai vizsgálatokban értékelték (beleértve a kiterjesztési vizsgálatokat is). A Zurampic 200 mg -kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások az influenza, a gastro-oesophagealis reflux betegség, a fejfájás és az emelkedett kreatininszint a vérben. A súlyos mellékhatások, a veseelégtelenség, a beszűkült veseműködés és a nephrolithiasis nem gyakran fordultak elő (kevesebb mint 1 eset, 100 betegenként) (lásd 1. táblázat). A klinikai vizsgálatokban a legtöbb mellékhatás intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a Zurampic-kezelés folytatása mellett is megszűnt. A Zurampic-kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a vér emelkedett kreatininszintje volt (0,8%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az 1. táblázat a klinikai vizsgálatokban naponta egyszer 200 mg Zurampic-et egy xantin-oxidáz-inhibitorral vagy febuxosztáttal kapó betegeknél azonosított mellékhatásokat sorolja fel.

1. táblázat A mellékhatások szervrendszerei és gyakorisági kategóriái szerint

Szervrendszerei kategóriák	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Influenza		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység* [†]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Dehidráció	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastro-oesophagealis reflux betegség		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Veseelégtelenség** Beszűkült veseműködés Nephrolithiasis	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett kreatininszint a vérben		

[†]*Photodermatosis, fotoszenzitivitási reakció, allergiás dermatitis, pruritus és urticaria.

**A következő preferált szakkifejezéseket tartalmazza: veseelégtelenség, krónikus veseelégtelenség és akut veseelégtelenség.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Renalis események

A Zurampic a húgysav renalis kiválasztásának növekedését idézi elő, ami a szérum kreatininszint átmeneti emelkedéséhez, a vesékkel összefüggő mellékhatásokhoz és vesekövekhez vezethet. Noha egyéb dózisokat is vizsgáltak, a javasolt adag naponta egyszer 200 mg Zurampic, egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinálva.

Az egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinált Zurampic-kal, illetve egy önmagában adott xantin-oxidáz-inhibitorral (placebo) végzett három, 12 hónapos placebo-kontrollos vizsgálatban a kiindulási szérum kreatininszintnek az 1,5-szerese és 2-szerese közötti emelkedése a 200 mg Zurampic-ot kapó betegek 3,9%-ánál, a 400 mg Zurampic-ot kapó betegek 10,0%-ánál, és a placebót kapó betegek 1,3%-ánál fordult elő, a kiindulási szérum kreatininszintnek a több mint kétszeres emelkedése a 200 mg Zurampic-ot kapó betegek 1,8%-ánál, a 400 mg lezinuradot kapó betegek 6,7%-ánál és a placebót kapó betegek 0%-ánál alakult ki. Ezek a szérum kreatininszint-emelkedések rendszerint elmúltak, a többség a kezelés megszakítása nélkül. A vesékkel összefüggő mellékhatásokról számoltak be a 200 mg Zurampic-kal kezelt betegeknél (5,7%) és a 400 mg Zurampic-kal kezelt betegeknél (11,8%), a placebohoz képest (4,5%), ami a betegek sorrendben 1,2%-ánál, 3,3%-ánál és 1%-ánál a kezelés abbahagyását eredményezte (lásd 4.4 pont). A leggyakoribb, a vesékkel összefüggő mellékhatás az emelkedett kreatininszint volt a vérben (4,3% a 200 mg Zurampic mellett, 7,8% a 400 mg Zurampic mellett, szemben a placebo mellett 2,3%-kal). A közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél a vesékkel összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága hasonló volt az összes terápiás csoportban: 200 mg Zurampic (12,7%), 400 mg Zurampic (16,3%) és placebo (13,3%). Súlyos, a vesékkel összefüggő mellékhatásokról, például akut veseelégtelenségről és beszűkült veseműködésről számoltak be a 400 mg lezinuraddal (1%) és placeboval (0,4%) kezelt betegeknél, de a 200 mg lezinuraddal kezelt betegeknél ilyen nem jelentettek. A kombinációval végzett, hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatokat is beleértve, a súlyos,

vesékkal összefüggő mellékhatások (beleértve az akut veseelégtelenséget is) 100 betegéves expozícióra vetített előfordulási gyakorisága 0,4 volt az egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinált 200 mg Zurampic, és 1,4 volt az egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinált 400 mg Zurampic esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont). A hosszan tartó, 24 hónapos kiterjesztett vizsgálatokból származó adatok a placebo-kontrollos vizsgálatokból származó renalis biztonságossági profilhoz hasonló biztonságossági profilt tártak fel.

Egy 6 hónapos, kettős-vak, placebo-kontrollos, Zurampic monoterápiával végzett vizsgálatban a vesékkal összefüggő mellékhatásokról és súlyos, a vesékkal összefüggő mellékhatásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) sorrendben a betegek 17,8%-ánál és 4,7%-ánál számoltak be a 400 mg Zurampic monoterápiát kapó betegeknél, és nem jelentettek ilyet a placebót kapó betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont). A súlyos, vesékkal összefüggő mellékhatások közül a 400 mg lezinurad monoterápiát kapó betegek 1,9%-ánál számoltak be veseelégtelenségről, 1,9%-ánál akut veseelégtelenségről és 0,9%-ánál beszűkült veseműködésről, és ezekről a placebót kapó betegeknél nem számoltak be. Mivel az egy xantin-oxidáz-inhibitorral végzett kombinált kezeléshez képest a monoterápia mellett megemelkedett a súlyos, vesékkal összefüggő nemkívánatos események előfordulási gyakorisága, ezért a Zurampic-et nem szabad monoterápiában alkalmazni (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Azok a betegek, akiknek az anamnézisében vesekövesség szerepelt, beléphettek az egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinált Zurampic-kal végzett, 12 hónapos vizsgálatokba. Ezekben a vizsgálatokban vesekövességről, mint mellékhatásról (a nephrolithiasis volt a leggyakoribb) a 200 mg Zurampic-kal kezelt betegeknél (0,6%), a 400 mg Zurampic-kal kezelt betegeknél (2,5%) és a placebóval kezelt betegeknél (1,7%) számoltak be.

Cardiovascularis biztonságosság

A randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, kombinált kezeléssel végzett klinikai vizsgálatokban az igazolt jelentős cardiovascularis nemkívánatos események cardiovascularis eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus vagy nem végzetes stroke) észlelő betegek előfordulási gyakorisága 100 betegéves expozíció esetén a következő volt: 0,77 (95%-os CI 0,23, 2,21) a placebo, 0,96 (95%-os CI 0,36, 2,57) a 200 mg Zurampic, és 1,94 (95%-os CI 0,97, 3,87) a 400 mg Zurampic esetén, amikor egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinációban alkalmazták. A Zurampic-kal való oki összefüggést nem igazolták. Minden 200 mg Zurampic-kal kezelt olyan betegnél, akinél jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményt észleltek, az anamnézisben szívelégtelenség, stroke vagy myocardialis infarctus szerepelt. A vizsgálat megkezdésekor magas cardiovascularis kockázatú betegek (amit a transiens ischaemiás attack-kal, angina pectorisszal, szívelégtelenséggel, myocardialis infarctussal, perifériás érbetegséggel és/vagy stroke-kal definiáltak) al csoportjának *post-hoc* analízise azt mutatta, hogy a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események előfordulási gyakorisága 1/52 volt a placebo, és 4/53 volt a 200 mg Zurampic esetén, amikor egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinációban alkalmazták.

Túlérzékenység

Ritkán túlérzékenységi (photodermatitis, fotoszenzitivitási reakció, allergiás dermatitis, pruritus és urticaria) eseteket jelentettek a lezinurad-al kapcsolatban a klinikai programban. Ezek közül egyik sem volt súlyos vagy kórházi kezelést igénylő.

Egyéb speciális populációk

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Összességében nem észleltek különbséget a Zurampic biztonságosságában az enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegek (eCrCL 30-89 ml/perc) és az egészséges veseműködésű betegek között (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásos esetben nincs specifikus kezelés, és a túladagolás tüneteit nem állapították meg. Túladagolás esetén a betegek tüneti és szupportív kezelése szükséges, beleértve az adekvát hidrált is.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Köszvény elleni készítmények, a húgysav-kiválasztást fokozó készítmények
ATC kód: M04AB05

Hatásmechanizmus

A lezinurad egy szelektív húgysav-visszaszívódást gátló, ami gátolja a húgysav-transzportot a URAT1-et. Az URAT1 felelős a renalis tubularis lumenbe filtrálódott húgysav többségének reabszorpciójáért. Az URAT1 gátlásával a lezinurad növeli a húgysav-excretiót, és ennek következtében csökkenti a szérumsavszintet. A lezinurad gátolja továbbá az OAT4-et is, ami a diuretikum-indukálta hyperuricaemiában érintett húgysav-transzporter.

Amikor a lezinuradot egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinálják, az növeli a húgysav-excretiót, és csökkenti a húgysav-termelődést, ami nagyobb mértékű szérumsavszint-csökkenést eredményez. A lezinuradot csak egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinációban szabad alkalmazni, mivel a kombinált alkalmazás csökkenti az excretióra rendelkezésre álló húgysav mennyiségét, és csökkenti a vesékkel összefüggő események kockázatát.

Farmakodinámiás hatások

A szérumsavszintre és a húgysav vizeletbe történő kiválasztódására gyakorolt hatások
Egészséges vizsgálati alanyoknál a 200 mg lezinurad csökkentette a szérumsavszintet, és növelte a húgysav renalis clearance-ét és frakcionális excretióját. A 200 mg Zurampic önmagában történő alkalmazása után a szérumsavszint átlagos csökkenése megközelítőleg 46% volt 6 órával, és körülbelül 26% volt 24 órával az adagolást követően. Amikor a 200 mg Zurampic-et egy xantin-oxidáz-inhibitor (azaz febuxosztat) mellé adták, akkor az adagolást követően 6 órával egy további 25%-os, és 24 órával egy további 19%-os szérumsavszintcsökkenést észleltek.

A cardialis repolarizációra gyakorolt hatás

A lezinurad legfeljebb 400 mg-os dózisokban egészséges vizsgálati alanyoknál nem mutatott az EKG-paraméterekre (beleértve a QTc-távolságot is) gyakorolt hatást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A napi egyszeri 200 mg és 400 mg Zurampic hatásosságát 3 multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban, 1537, hyperuricaemiás vagy köszvényes betegnél vizsgálták (ezek közül a betegek közül 13% volt idős, ≥ 65 éves), egy xantin-oxidáz-inhibitorral, allopurinollal (CLEAR1 és CLEAR2) vagy febuxosztáttal (CRYSTAL) kombinálva. Ezek a vizsgálatok mind 12 hónap időtartamúak voltak, és a betegek a lezinurad-kezelés első 5 hónapja alatt a köszvény fellángolása elleni kolhicin vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő profilaxist kaptak.

Ezen vizsgálatok alapján a Zurampic kizárólag napi egyszeri, 200 mg-os adagban javasolt, egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinálva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az allopurinol mellé kiegészítésként adott Zurampic az inadekvát reszpondereknél

A CLEAR1- és CLEAR2-vizsgálatba olyan köszvényes betegeket vontak be, akik legalább 300 mg allopurinolt kaptak, stabil dózisban (vagy közepes mértékben beszűkült veseműködés esetén 200 mg-ot), a szérumsavszintjük magasabb volt, mint 6,5 mg/dl, és az előző 12 hónapban a köszvény legalább 2 alkalommal történő fellángolásáról számoltak be. A két vizsgálatban a betegek 61%-ának volt enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködése, és 19%-ának voltak

tophusai a vizsgálat megkezdésekor. A betegek tovább folytatták az allopurinol dózisukat, és random módon, 1:1 arányban kaptak naponta egyszer 200 mg Zurampic-ot, 400 mg Zurampic-ot vagy placebót.

A CLEAR1- és CLEAR2-vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja egyaránt a 6. hónapra a 6 mg/dl-nél alacsonyabb szérumsavszint célértékét elérő betegek aránya volt. Mindkét vizsgálatban szignifikánsan több, allopurinollal kombinált, 200 mg Zurampic-kal kezelt beteg érte el a 6. hónapra és a 12. hónapra a 6 mg/dl-nél alacsonyabb szérumsavszint célértékét, mint allopurinollal kombinálva placebót kapó beteg (lásd 2. táblázat).

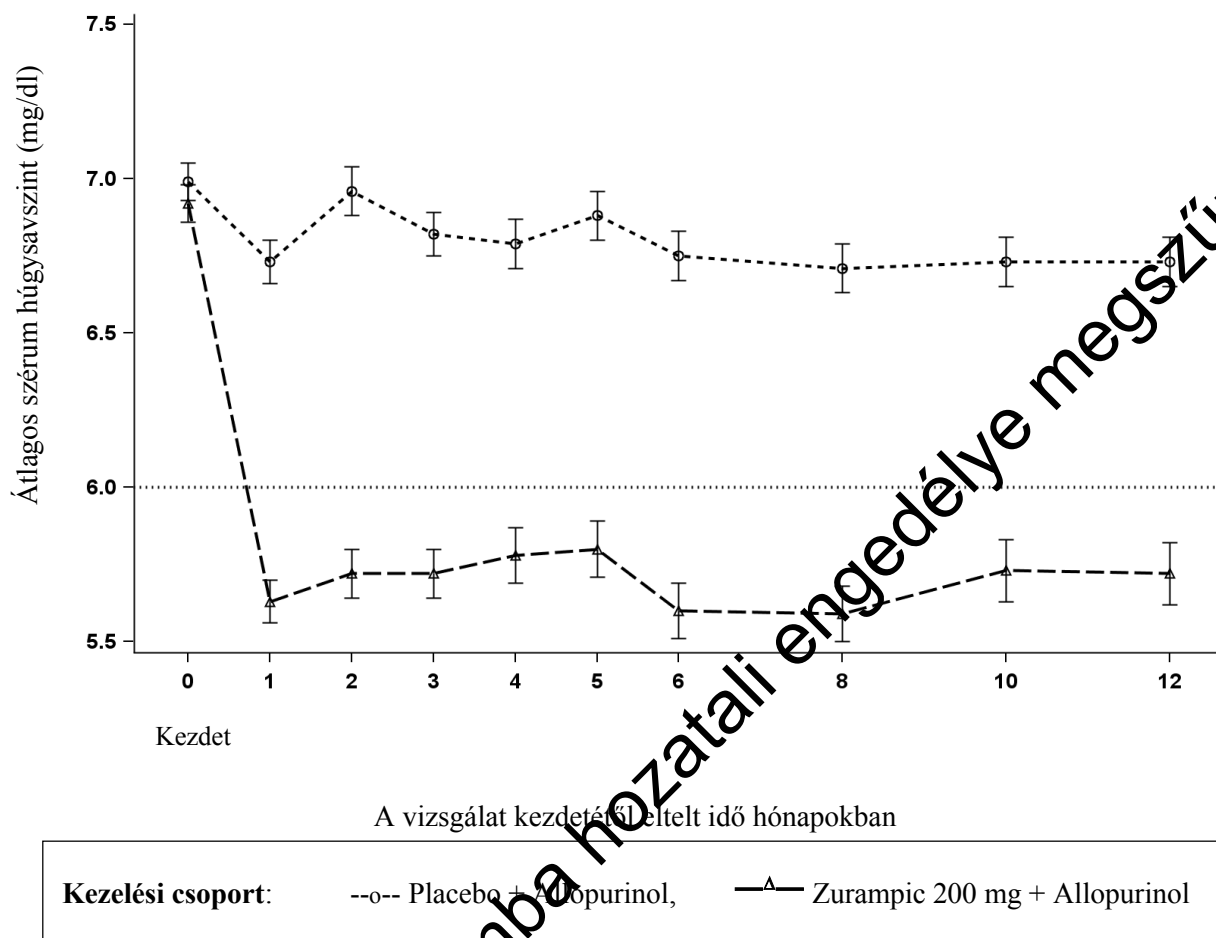
A tartós válasz stabilitását igazolták azzal, hogy az allopurinollal kombinált 200 mg Zurampic-kal kezelt betegek nagyobb aránya érte el a kitűzött szérumsavszint célértékét 3, egymást követő hónap (4., 5., 6. hónap) minden egyes kontrollvizsgálatán, mint az allopurinollal kombinált placebóval kezelt betegek (lásd 2. táblázat).

2. táblázat A kitűzött szérumsavszintet (< 6 mg/dl) az allopurinollal kombinált Zurampic-kal elérő betegek aránya - A CLEAR1- és CLEAR2-vizsgálatból összesített adatok

	A kitűzött szérumsavszintet (< 6,0 mg/dl) elérő betegek aránya N (%)		A két irányban mutatkozó különbség (95%-os CI)
Időpont	Placebo + allopurinol N = 407	200 mg Zurampic + allopurinol N = 405	200 mg Zurampic vs. placebo
4., 5., 6. hónap	48 (12%)	165 (38%)	0,26 (0,21, 0,32)
6. hónap	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23, 0,36)
12. hónap	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18, 0,31)

Amikor a Zurampic-ot az allopurinol mellé adták, az a placebóhoz képest az átlagos szérumsavszint azonnali csökkenését idézte elő, ami hosszú távon fennmaradt azoknál a betegeknél, akik folytatták a kezelést (lásd 1. ábra).

1. ábra Az átlagos szérumszén-dioxid szint az allopurinol monoterápiára inadekvát választ adó (szérumszén-dioxid szint ≥ 6 mg/dl) betegekben, az allopurinollal kombinált Zurampic-kal végzett, összesített klinikai vizsgálatokban



A vizsgálatok mindegyikében az allopurinollal kombinált 200 mg Zurampic-kal kezelt betegek nagyobb aránya ért el a 6. hónapra 5 mg/dl-nél alacsonyabb szérumszén-dioxid szintet, mint az allopurinollal kombinált placebo mellett (CLEAR1: 29% versus 10%; CLEAR2: 35% versus 5%).

Febuxosztáttal kombinált Zurampic a tophusokkal járó köszvényben

A CRYSTAL-vizsgálatba olyan, köszvényes betegeket vontak be, akiknek mérhető tophusuk volt. A betegek naponta egyszer 80 mg febuxosztátot kaptak 3 hétig, majd random módon, 1:1:1 arányban kaptak naponta egyszer 200 mg Zurampic-ot, 400 mg Zurampic-ot vagy placebo-t, febuxosztáttal kombinálva. A betegek 66%-ának volt enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködése. A betegek 50%-ának volt a kiindulási szérumszén-dioxid szintje $\geq 5,0$ mg/dl, a 3 hetes febuxosztát monoterápia után.

Amikor a Zurampic-ot a febuxosztát mellé adták, az a placebohoz képest az átlagos szérumszén-dioxid szint azonnali csökkenését idézte elő, ami hosszú távon fennmaradt azoknál a betegekben, akik folytatták a kezelést.

Azoknak a betegeknek az alcsoportjában, akiknél a kiindulási szérumszén-dioxid szint 3 hetes febuxosztát-kezelés után $\geq 5,0$ mg/dl volt, jelentős különbség került elő minden vizsgálati vizit alkalmával a febuxosztáttal kombinált 200 mg Zurampic esetén, szemben a febuxosztáttal kombinált placeboval (lásd 3. táblázat).

3. táblázat A kitűzött szérumsavszint (< 5 mg/dl) a febuxosztáttal kombinált Zurampic-kal elérő olyan betegek aránya, akiknél a kiindulási szérumsavszint $\geq 5,0$ mg/dl volt

	A kitűzött szérumsavszint (< 5,0 mg/dl) elérő betegek aránya N (%)		Az arányban mutatkozó különbség (95%-os CI)
Időpont	Placebo + 80 mg febuxosztát N = 51	200 mg Zurampic + 80 mg febuxosztát N = 59	200 mg Zurampic vs. placebo
4., 5., 6. hónap	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12, 0,42)
6. hónap	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03, 0,38)
12. hónap	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05, 0,39)

Elsődleges végpont a beszűkült veseműködésű betegekénél

A teljes populációval megegyezően, a 6. hónapban a kitűzött szérumsavszint elérő, enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű (becsült kreatinin-clearance 30 - 89 ml/perc) betegek aránya 56% volt a 200 mg Zurampic, illetve 29% volt a placebo esetén, amikor allopurinolhoz adták, és 40% volt a 200 mg Zurampic, illetve 20% volt a placebo esetén, amikor febuxosztáthoz adták, az olyan betegekénél, akiknél a kiindulási szérumsavszint $\geq 5,0$ mg/dl volt.

Klinikai eredmények - kezelést igénylő köszvény fellángolásai

A köszvény kezelést igénylő fellángolásának aránya alacsony, és a placebohoz hasonló volt a randomizált vizsgálatok utolsó 6 hónapjában (a köszvény fellángolás profilaxisának abbahagyása után), nulla medián pontszám mellett. A hosszan tartó, nem kontrollált kiterjesztéses vizsgálatokban a köszvény kezelést igénylő fellángolásának aránya tovább csökkent azoknak a betegeknek a 60%-ánál, akik beléptek a kiterjesztéses vizsgálatba, és legfeljebb további egy évig folytatták az allopurinollal vagy febuxosztáttal kombinált 200 mg Zurampic-kezelést.

Klinikai eredmények - a tophus megszűnése és csökkenése

A CRYSTAL-vizsgálatban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél ≥ 1 vizsgált tophus teljes megszűnését (meghatározása szerint legalább egy, vizsgált tophus 100%-os elmúlása, és egyetlen tophus sem mutat progressziót) észlelték, magasabb volt a febuxosztáttal kombinált 200 mg Zurampic-kal kezelt csoportban, mint a febuxosztáttal kombinált placebo esetén, noha a különbség nem volt statisztikailag különböző (26%, szemben a 21%-kal). A febuxosztáttal kombinált 200 mg Zurampic-kezelés legfeljebb 24 hónapon át történő folytatása után azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább egy vizsgált tophus teljes megszűnését észlelték, 53%-ra emelkedett.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Zurampic vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a hyperuricaemia kezelése és prevenciója esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A lezinurad abszolút biohasznosulása megközelítőleg 100%-os. Szájon át történő alkalmazást követően a lezinurad gyorsan felszívódik. Egyetlen *per os* adag lezinurad akár éhomyra, akár étkezés után történő adását követően a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) 1 - 4 órán belül elérésre került. A lezinurad C_{max} - és AUC-expozíciók 5 - 1200 mg között a lezinurad egyszeri dózisával arányosan növekedtek. Étkezést követően, a lezinurad egyszeri, 200 mg-os adagja után a lezinurad C_{max} - és AUC geometriai átlaga sorrendben 6 μ g/ml és 29 μ g/óra/ml volt. Az étkezés zsírtartalmának nem volt

nyilvánvaló hatása a lezinurad farmakokinetikai tulajdonságaira. A klinikai vizsgálatokban a Zurampic-ot étellel együtt adták, mert a szérum húgysavszintcsökkentés étkezést követően javult.

A Zurampic-ot a lezinurad atropizomerek 50:50 arányú keverékeként adták. Az atropizomer 1 és atropizomer 2 AUC₍₀₋₂₄₎ aránya 44:56 volt, mivel az atropizomer 1 extenzívebb metabolizáción ment keresztül, mint az atropizomer 2, melynek következtében az atropizomer 1 plazma-expozíciója alacsonyabb, mint az atropizomer 2-é.

Eloszlás

A lezinurad nagymértékben kötődik a plazmában lévő fehérjékhez (több mint 98%), elsősorban az albuminhoz. A plazmafehérje-kötődés nem változik jelentősen a beszűkült vese- vagy májműködésű betegeknek. A lezinurad átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogata intravénás adagolás után megközelítőleg 20 liter volt. A lezinurad AUC és C_{max} átlagos plazma - vér aránya megközelítőleg 1,8, ami azt mutatja, hogy a radioaktivitást nagyrészt a plazmatér tartalmazta, és nem penetrált vagy oszlott el nagymértékben a vörösvértestekben.

Biotranszformáció

A lezinurad elsősorban a citokróm P450 (CYP) 2C9 útján oxidatív metabolizmuson megy keresztül, és egy köztes metabolit, az M3c keletkezik (*in vivo* nem detektálható), ami ezt követően az mEH-n keresztül M4 metabolittá metabolizálódik. A CYP1A1, CYP2C19 és CYP3A4 minimális mértékben vesz részt a lezinurad metabolizmusában. Az atropizomer 1 a CYP2C9-en keresztül nagymértékben metabolizálódik, míg az atropizomer 2-t mind a CYP2C9, mind a CYP3A4 minimálisan metabolizálja. Az nem világos, hogy a metabolit plazma-expozíciója minimális-e. Nem ismert, hogy a metabolitok hozzájárulnának a lezinurad húgysavszintcsökkentő hatásaihoz.

Elimináció

A renalis clearance 25,6 ml/perc (CV = 56%). A lezinurad nagymértékben fehérjéhez kötött, és a renalis clearance-e magas (a tipikus humán glomerulus filtrációs rátához képest), ami arra utal, hogy az aktív szekréció fontos szerepet játszik a lezinurad renalis excretiójában. Az izotóppal jelölt lezinurad egyszeri adagjának adása után 7 napon belül az alkalmazott radioaktív dózis 63%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és az alkalmazott radioaktív dózis 32%-a volt visszanyerhető a székletből. A vizeletből visszanyerhető legtöbb radioaktivitás (a dózis > 60%-a) az első 24 órában jelent meg. A vizeletben változatlan formában lévő lezinurad a dózis megközelítőleg 30%-át tette ki. A lezinurad eliminációs felezési ideje (t_{1/2}) egyetlen adag után megközelítőleg 5 óra volt. A lezinurad nem akkumulálódik többszöri dózis adása után.

Linearitás/nem-linearitás

A Zurampic többszöri, majd egyszeri adagolása után nem volt a farmakokinetikai tulajdonságok időfüggő változására utaló bizonyíték, és a dózissal való arányosság megmaradt.

A kölcsönhatások *in vitro* vizsgálata

A lezinuradot elsősorban a CYP2C9 és az mEH, kisebb mértékben pedig a CYP1A1, a CYP2C19 és a CYP3A4 metabolizálja. *In vitro* a lezinurad egy CYP2C8-inhibitor, de nem gátolja a CYP1A2-t, CYP2B6-t, CYP2C9-et, CYP2C19-et, CYP2D6-ot, CYP3A4-et és mEH-t. Emellett a lezinurad a CYP2C9 útján egy *in vitro* CYP2B6- és CYP3A4-induktor. *In vivo* a lezinurad nem inhibitora és nem induktora a CYP2C9-nek és 2C8-nak, de a CYP3A4 enyhe - közepesen erős induktora. A CYP2B6-ot *in vivo* nem vizsgálták.

A lezinurad egy OATP1B1-, OAT1-, OAT3- és OCT1-szubsztrát. *In vitro* a lezinurad a klinikailag releváns plazmakoncentrációkban egy OATP1B1-, OAT1-, OAT3-, OAT4- és OCT1-inhibitor. Ugyanakkor az OATP1B1, OAT1, OAT3 és OCT1 *in vivo* aktivitását nem érintette a lezinurad. A lezinurad *in vitro* nem P-glikoprotein-, BCRP-, OATP1B3-, MRP2-, MRP4-, OCT2-, MATE-1 és MATE2-K-inhibitor.

Speciális populációk

Vesekárosodás

A legfeljebb 12 hónapig kezelt, köszvényes betegektől nyert klinikai adatok populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a lezinurad-expozíció sorrendben megközelítőleg 12%-kal, 31%-kal és 65%-kal növekszik az enyhe, közepesen súlyos és súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, a normális veseműködésű betegekéhez képest.

Egyetlen adag lezinurad adása után a beszűkült veseműködésű betegeknél az egészséges veseműködésű egyénekhez képest, a lezinurad C_{max} és AUC sorrendben 36%-kal és 30%-kal magasabb volt (200 mg) az enyhén beszűkült veseműködésű betegeknél (eCrCL 60 - 89 ml/perc), 20%-kal és 73%-kal magasabb volt (200 mg) és 3%-kal és 50%-kal magasabb volt (400 mg) a közepesen mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél (eCrCL 30 - 59 ml/perc), és 13%-kal magasabb és 113%-kal magasabb volt (400 mg) a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (eCrCL < 30 ml/perc).

Májkárosodás

Egyetlen 400 mg-os lezinurad adag enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) mértékben beszűkült májműködésű betegeknek történő adása után a lezinurad C_{max} -a hasonló volt, és a lezinurad AUC sorrendben 7%-kal és 33%-kal magasabb volt, mint a normális májműködésű egyénekénél. Nincs klinikai tapasztalat a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkkel (Child-Pugh C stádium).

Gyenge CYP2C9 metabolizálók

Egy szájon át adott lezinurad dózis megközelítőleg fele CYP2C9 metabolizmuson keresztül ürül. A CYP2C9 genotípusnak a lezinurad farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatását 8 egészséges vizsgálati alanyánál és 59 köszvényes betegnél vizsgálták. A 200 mg - 600 mg lezinurad napi adagolása után, xantin-oxidáz-inhibitor adása mellett és anélkül, a 400 mg-os dózis mellett, amikor az extenzív CYP2C9 metabolizálókhoz (CYP2C9 *1/*1 [N = 41]) képest emelkedett lezinurad-expozíciót észleltek az intermedier CYP2C9 metabolizálókénál (CYP2C9 *1/*3 [N = 4]), az AUC megközelítőleg 22%-os növekedése), valamint a gyenge CYP2C9 metabolizálókénál (CYP2C9 *3/*3 [N = 1]), az AUC megközelítőleg 111%-os növekedése), ami a lezinurad nagyobb renális excretiójával társult. Ugyanakkor az egyéni értékek jóval az extenzív metabolizálókénál megfigyelt tartományon belül voltak.

Azoknál a betegeknél, akik a korábbi anamnézisük vagy más CYP2C9-szubsztrátokkal szerzett tapasztalat alapján ismertek vagy feltételezhetően gyenge CYP2C9 metabolizálók, a Zurampic-ot óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

További speciális populációk

A populációs farmakokinetikai analízis alapján az életkornak, a nemnek, a rassznak és az etnikai hovatartozásnak nincs klinikailag jelentős hatása a lezinurad farmakokinetikai tulajdonságaira. Farmakokinetikai modell szimulációk alapján a közepes mértékben beszűkült veseműködésű és csökkent CYP2C9-aktivitású betegeknél (egy CYP2C9-inhibitor egyidejű alkalmazása vagy egy gyenge CYP2C9 metabolizáló) várhatóan 200%-kal emelkedik az AUC, szemben a normális veseműködésű és nem károsodott CYP2C9-aktivitású betegekkkel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

hipromellóz
mikrokristályos cellulóz
laktóz-monohidrát
A típusú kroszpovidon
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

hipromellóz
titán-dioxid
triacetin
indigókármin
brillantkék FCF

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó (PVC/PVDC/alumínium) buborékcsoomagolás, mely 10 vagy 14 (naptáros buborékcsoomagolás) tablettát tartalmaz.
10, 28, 30 és 98 tablettás kiszerelés nem perforált buborékcsoomagolásban.
100 × 1 filmtablettás kiszerelés csomagként perforált buborékcsoomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek a készítmény megsemmisítésre vonatkozó különleges előírások. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1080/001 10 filmtabletta

EU/1/15/1080/002 28 filmtabletta

EU/1/15/1080/003 30 filmtabletta

EU/1/15/1080/004 98 filmtabletta

EU/1/15/1080/005 100x1 filmtabletta (adagonként perforált)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ/HH/NN

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerinformációs rendszer nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8. 2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Beavatkozással nem járó engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS). A forgalomba hozatali engedély jogosultnak egy egyeztetett protokoll szerint obszervációs prospektív vizsgálatot kell végeznie a főként kórelőzményükben cardiovascularis betegségekben szenvedő betegeknél fellépő a lezinurad-expozícióhoz köthető cardiovascularis kockázat vizsgálatának céljából.	2019. 2. negyedév

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOJTÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zurampic 200 mg filmtabletta
lezinurad

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lezinurad filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
98 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1080/001 10 filmdoboz
EU/1/15/1080/002 28 filmdoboz
EU/1/15/1080/003 30 filmdoboz
EU/1/15/1080/004 98 filmdoboz
EU/1/15/1080/005 100 × 1 filmdoboz (adagként perforált)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONALKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL ELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

zurampic 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

< PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám} >

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS, NEM PERFORÁLT (10 TABLETTA)
ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS
NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (14 TABLETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zurampic 200 mg tabletta
lezinurad

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Grünenthal GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hét. Ke. Sze. Csüt. Pén. Szo. Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zurampic 200 mg filmtabletta lezinurad

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, ami lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zurampic és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zurampic szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zurampic-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zurampic-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zurampic és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zurampic a lezinurad nevű hatóanyagot tartalmazza, és felnőtt betegek köszvényének kezelésére alkalmazzák, mert csökkenti a vérben lévő húgysav szintjét. A Zurampic-ot allopurinollal vagy febuxosztáttal együtt kell szedni, amelyeket „xantin-oxidáz-inhibitor” gyógyszereknek neveznek, és ezeket is a köszvény kezelésére alkalmazzák, mert csökkentik az Ön vérében lévő húgysav mennyiségét.

Kezelőorvosa akkor fogja felírni a Zurampic-ot Önnek, ha a jelenleg alkalmazott gyógyszere nem tartja megfelelően szabaddá a köszvényét. A Zurampic-ot vagy allopurinollal vagy febuxosztáttal együtt kell alkalmaznia.

Hogyan hat a Zurampic:

A köszvény az ízületi gyulladások egyik fajtája, melyet az ízületek körül felhalmozódó húgysavkristályok okoznak. A vérben lévő húgysav mennyiségét csökkentve a Zurampic megállítja ezt a felhalmozódást, és megelőzheti a további ízületi károsodást.

2. Tudnivalók a Zurampic szedése előtt

Ne szedje a Zurampic-ot:

- ha allergiás a lezinuradra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek „tumor lízis szindrómája” van – a daganatsejtek gyors szétesése, ami magas húgysavszintet okozhat.
- ha Önnek „Lesch-Nyhan szindrómája” van – egy ritka, öröklött betegség, ami gyermekkorban kezdődik, és amelyben túl sok húgysav van a vérben.
- ha az Ön veséi nagyon rosszul működnek, vagy Önnek „végállapotú vesebetegsége” van.

- ha veseátültetésen esett át.
- ha Ön művesekezelésben részesül.

Ne szedje a Zurampic-ot, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Zurampic szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zurampic szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

A mellékhatások figyelése

A Zurampic súlyos vesebetegségeket okozhat (lásd 4. pont), amelyek gyakrabban jelentkeznek, ha a Zurampic-ot önmagában szedik (lásd 3. pont). Kezelőorvosa vizsgálatok elvégzésére kérheti Önt, hogy ellenőrizze, hogyan működnek a veséi.

A Zurampic szedése előtt mondja el kezelőorvosának, ha szívelégtelensége vagy egyéb szívbetegsége van, vagy volt.

Ha a köszvénye súlyosbodik

Egyes embereknél több köszvényes roham (a köszvény fellángolása) fordulhat elő, amikor elkezdik alkalmazni a Zurampic-ot, valamint a kezelés első hetei és hónapjai alatt. Ha ez bekövetkezik, folytassa tovább a Zurampic szedését, és beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ettől a gyógyszer még hat, és csökkenti a húgysavszintet. Az idő múlásával a köszvényes rohamai ritkábban következnek majd be, ha továbbra is folytatja a Zurampic szedését, ahogy azt a kezelőorvosa javasolta Önnek.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is ad Önnek, például kolhicint és nem szteroid gyulladáscsökkentő szereket. Ezek segítenek megelőzni vagy kezelni a köszvényes roham tüneteit (hirtelen kialakuló, erős ízületi fájdalom és duzzanat). Kezelőorvosa el fogja majd mondani Önnek, hogy mennyi ideig szedje ezeket a gyógyszereket.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Kezelőorvosa a Zurampic-kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt ellenőrizni fogja, hogy mennyire működnek jól a veséi. Kezelőorvosa megkérheti a Zurampic leállítását, ha az Ön vérvizsgálati eredményei azt mutatják, hogy megváltozott a veseműködése (emelkedett kreatininszint a vérben), vagy ha Ön vesebetegség tüneteit észleli. Amikor javul a veseműködése, kezelőorvosa mondhatja Önnek, hogy kezdje el újra a Zurampic-kezelést.

Gyermekek és serdülők

A Zurampic alkalmazása gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Zurampic

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Zurampic befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány más gyógyszer is befolyásolhatja a Zurampic hatását.

Különösen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek kölcsönhatásba léphetnek a Zurampic-kal, és kezelőorvosának tudnia kell erről:

- acetilszalicilsav – láz és fájdalom csillapítására -, a napi 325 mg-nál magasabb adagokban,
- a magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. amlodipin,
- a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. szimvasztatin,
- flukonazol – gombák okozta fertőzések kezelésére,
- amiodaron – szívritmuszavarok kezelésére,
- valproinsav, valpromid vagy karbamazepin – görcsrohamok, hangulatzavarok kezelésére és migrén megelőzésére,

- szildenafilfil – merevedési zavar kezelésére,
- fogamzásgátlók – a terhesség megelőzésére alkalmazzák, beleértve a szájon át szedett fogamzásgátlókat (mint például a fogamzásgátló tablettát), injekciókat, tapaszokat és implantátumokat is,
- rifampin – a tüdőbaj kezelésére,
- warfarin – a lábakban, tüdőben, agyban és szívben kialakuló vérrögök megelőzésére és kezelésére.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy nem biztos benne, akkor a Zurampic szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Zurampic-ot terhesség alatt vagy ha szoptat.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zurampic várhatóan nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez vagy bármilyen szerszám vagy gép kezeléséhez szükséges képességeit.

A Zurampic laktózt tartalmaz

A Zurampic tablettát laktózt (tejcukrot) tartalmaz (egy cukorfajta). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Zurampic-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Zurampic-ot mindig vagy az allopurinolt vagy a febuxosztát reggeli adagjával együtt kell szedni. Ezeknek az utasításoknak a be nem tartása növelheti a vesékben jelentkező mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont).

Mennyit kell szednie?

A javasolt adag 1 darab 200 mg-os tablettát, naponta egyszer, reggel. Ne vegyen be naponta egyenél (1) több Zurampic tablettát!

A gyógyszer szedése

- reggel, étkezés közben, vízzel vegye be,
- a Zurampic-ot ugyanabban az időben vegye be, mint a „xantin-oxidáz-inhibitor” gyógyszer, – az allopurinolt vagy a febuxosztát reggeli adagját. Ha a Zurampic-ot önmagában szedi, nagyobb valószínűséggel alakulnak ki Önnél vesebetegségek.
- Igyon sok vizet napközben. Két liter megivása már jó mennyiség.

Ha abbahagyja a xantin-oxidáz-inhibitor gyógyszer szedését, a Zurampic szedését is abba kell hagynia! A Zurampic-ot tilos „xantin-oxidáz-inhibitor” gyógyszer nélkül szedni! Ezeknek az utasításoknak a be nem tartása növelheti a vesékben jelentkező mellékhatások kockázatát.

Ha az előírtnál több Zurampic-ot vett be

Ha az előírtnál több gyógyszert vett be, beszéljen egy orvossal vagy menjen a legközelebbi kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a Zurampic-ot

Ha elfelejt bevenni egy adag Zurampic-ot, ne szedjen kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Várjon, és a következő adag Zurampic-ot a másnap reggeli allopurinolt vagy febuxosztát adaggal vegye

be. Amennyiben nem biztos benne, hogy hogyan vegye be a következő adagot, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Zurampic szedését

Ne hagyja abba kezelőorvosa tanácsa nélkül a Zurampic szedését, még akkor sem, ha jobban érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – Nem gyakori – 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek. Hagyja abba a Zurampic szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel ezek vesebetegség tünetei lehetnek – sürgős orvosi segítségre lehet szüksége:

- deréktáji fájdalom (a bordái alatt és a csípőcsontja felett),
- hányinger, hányás,
- a vizeletürítés megváltozása vagy nehéz vizeletürítés,
- fáradtság vagy rossz közérzet vagy étvágytalanság.

A további mellékhatások közé tartozik:

Gyakori – 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- influenza,
- fejfájás,
- a vér kreatininszintjének a növekedése – vér vizsgálatok jelzik,
- gyomorégés (savas reflux).

Nem gyakori – 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- vesekövek,
- kiszáradás (túl sok folyadék elvesztése a szervezetből).

Ritka – 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- bőrreakciók, beleértve a vörös, viszkető bőrt, dudoros bőrkiütést (csalánkiütés) és a napfénynek kitett helyeken lévő bőrkiütést.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zurampic-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a buborékesomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zurampic?

- A készítmény hatóanyaga a lezinurad.
- Minden Zurampic 200 mg filmdoboz (tabletták) 200 mg lezinuradot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
- tabletták mag: hipromellóz, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont), kroszpovidon, magnézium-sztearát.
- filmdoboz: hipromellóz, titán-dioxid, triacetin, indigókármin, brillantkék FCF.

Milyen a Zurampic külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Zurampic 200 mg: kék, ovális, 5,7 × 12,9 mm átmérőjű filmdoboz, az egyik oldalán „LES200” bevéséssel.

A Zurampic 200 mg tabletták átlátszó buborékcsoomagolásban, 10, 28, 30 vagy 90 darabos, nem perforált buborékcsoomagolás kiszerelésben vagy 100 × 1, adagonként perforált buborékcsoomagolás kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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
Tel: +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

Malta

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

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, Liebermanstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 339 550-0

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, 12-8.º A
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
IRE - 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.r.l.
Tel: +39 02 4305 1

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

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

Latvija
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt