

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zurampic 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg lezynuradu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 52,92 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Owalne, niebieskie tabletki o wymiarach 5,7 x 12,9 mm.

Z jednej strony na tabletkach widnieje wytłoczone oznaczenie „ES200”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zurampic, w połączeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, jest wskazany do stosowania w uzupełniającym leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów z dną moczaniową (z guzkami lub bez) którzy nie osiągnęli docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy w wyniku leczenia inhibitorami oksydazy ksantynowej w odpowiednich dawkach stosowanymi w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Zurampic wynosi 200 mg raz na dobę, rano. Jest to również maksymalna dawka (patrz punkt 4.4).

Tabletki produktu leczniczego Zurampic muszą być przyjmowane o tej samej porze z poranną dawką inhibitora oksydazy ksantynowej tj. allopurynolu lub febuksostatu. Zalecana dawka minimalna allopurynolu wynosi 300 mg; u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCL] 30-59 ml/min) zalecana dawka minimalna wynosi 200 mg. W przypadku przerwania leczenia inhibitorami oksydazy ksantynowej stosowanie produktu leczniczego Zurampic również musi zostać przerwane.

Pacjentów należy poinformować, że niestosowanie się do tych zaleceń może zwiększać ryzyko incydentów nerkowych (patrz punkt 4.4).

Należy polecić pacjentom, aby dbali o właściwe nawodnienie organizmu (np. przez przyjmowanie 2 litrów płynów na dobę).

Docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosi poniżej 6 mg/dl (360 μ mol/l). U pacjentów z guzkami dnawymi lub utrzymującymi się objawami dny stężenie docelowe wynosi poniżej 5 mg/dl (300 μ mol/l). Badanie laboratoryjne w celu sprawdzenia docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy może zostać wykonane już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia produktem Zurampic.

Zalecane jest stosowanie profilaktyki ataków dny z zastosowaniem kolchicyny lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) przez co najmniej 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Zurampic zależnie od wieku pacjentów (patrz punkt 5.2); jednakże u pacjentów w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest występowanie zmniejszonej czynności nerek (patrz zalecenia odnośnie dawkowania w przypadku zaburzenia czynności nerek). Doświadczenia u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego Zurampic nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (z klirens kreatyniny CrCL mniejszym niż 30 ml/min), ze schyłkową niewydolnością nerek lub u pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4). Biorąc pod uwagę mechanizm działania lezynuradu, może on nie być skuteczny u tych pacjentów (patrz punkt 5.1). Produktu leczniczego Zurampic nie należy stosować u pacjentów po przeszczepie nerki.

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie (zmniejszenie) dawki produktu leczniczego Zurampic (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2). Zurampic należy stosować z ostrożnością u pacjentów z klirens kreatyniny od 30 do poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasy A oraz B w klasyfikacji Child-Pugh) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Zurampic (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Zurampic nie było badane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby; z tego względu nie jest możliwe podanie zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zurampic u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Zurampic należy przyjmować rano z posiłkiem i wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z zespołem rozpadu guza lub z zespołem Lesch-Nyhana.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny [CrCL] mniejszy niż 30 ml/min), schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci po przeszczepie nerki lub dializoterapia (patrz punkt 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Incydenty nerkowe

Leczenie lezynuradem w dawce 200 mg w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej towarzyszyła większa częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy, które jest związane ze zwiększeniem nerkowego wydalania kwasu moczowego. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z czynnością nerek po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Zurampic (patrz punkt 4.8). Większa częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy oraz związanych z czynnością nerek reakcji niepożądanych, w tym poważnych reakcji niepożądanych, była obserwowana po stosowaniu produktu leczniczego Zurampic w dawce 400 mg, zarówno po stosowaniu w monoterapii jak i w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, przy czym największą częstość występowania tych reakcji stwierdzono podczas stosowania w monoterapii. Produktu Zurampic nie należy stosować w monoterapii lub w dawkach większych niż zalecane.

Doświadczenie ze stosowania produktu leczniczego Zurampic u pacjentów z szacowanym klirensem kreatyniny (eCrCL) mniejszym niż 45 ml/min jest ograniczone; z tego względu u pacjentów z klirensem kreatyniny od 30 ml/min do 45 ml/min produkt leczniczy Zurampic należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Czynność nerek powinna zostać oceniona przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Zurampic, a następnie w toku leczenia produktem Zurampic powinna podlegać okresowemu monitorowaniu, np. 2 do 4 razy w roku, według wskazań klinicznych, takich jak wyjściowa czynność nerek, zmniejszenie objętości płynów w ustroju, choroba współistniejąca lub równolegle przyjmowane leki. Pacjenci ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy do poziomu wyższego niż 1,5-krotność wartości wyjściowej powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu. Stosowanie produktu leczniczego Zurampic należy przerwać, jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone do wartości większej niż 2-krotność stężenia przed rozpoczęciem leczenia lub w przypadku, gdy stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy 4,0 mg/dl. Leczenie powinno się przerwać i niezwłocznie oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów, którzy zgłaszają objawy mogące wskazywać na ostrą nefropatię mocznicową, w tym ból w boku, nudności lub wymioty. Nie należy wznawiać stosowania produktu leczniczego Zurampic u tych pacjentów bez uzyskania innego wyjaśnienia obserwowanych odchyleń od normy stężenia kreatyniny w surowicy.

Wcześniej istniejące choroby układu krążenia

Stosowanie produktu leczniczego Zurampic nie jest zalecane u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną, niewydolnością serca klasy III lub IV według skali New York Heart Association (NYHA), niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, udarem mózgu lub zakrzepicą żył głębokich w okresie ostatnich 12 miesięcy z powodu niedostatecznych danych. W odniesieniu do pacjentów z chorobami układu krążenia w stanie stabilnym, na bieżąco należy dokonywać oceny stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta indywidualnie, uwzględniając korzyści wynikające ze zmniejszenia stężenia kwasu moczowego oraz potencjalne zwiększenie zagrożenia dla czynności serca (patrz punkt 4.8).

Ostre ataki dny (zaostření dny)

Ataki dny mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia produktem Zurampic. Jest to spowodowane zmniejszeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy i wynikającym stąd uwalnianiem moczanu ze złogów tkankowych. Profilaktyka ataków dny z zastosowaniem kolchicyny lub NLPZ jest zalecana przez co najmniej 5 miesięcy od czasu rozpoczęcia leczenia produktem Zurampic (patrz punkt 4.2).

Leczenia produktem Zurampic nie trzeba przerywać z powodu ataku dny. Atak dny należy leczyć równolegle, odpowiednio dla danego pacjenta. Ciągłe leczenie produktem Zurampic zmniejsza częstość występowania ataków dny.

Wpływ genotypu CYP2C9

U pacjentów ze stwierdzonym powolnym metabolizmem katalizowanym przez CYP2C9 leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności ze względu na możliwość zwiększenia potencjalnego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z czynnością nerek (patrz punkty 4.8 oraz 5.2).

Klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty dla CYP3A

Lezynurad jest łagodnym do umiarkowanego induktorem CYP3A (patrz punkt 4.5). Indukującego działania lezynuradu na ten enzym należy spodziewać się po 2 do 3 tygodniach nieprzerwanego skojarzonego podawania produktu leczniczego Zurampic. Zalecane jest dodatkowe monitorowanie stężenia lipidów oraz ciśnienia tętniczego u pacjentów stosujących będące czułymi substratami dla CYP3A leki hipolipemizujące (zmniejszające stężenia lipidów (takie jak lowastatyna lub simwastatyna) lub leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak amlodypina, felodypina lub nizoldypina), ponieważ ich skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.5).

Hormonalne leki antykoncepcyjne

Hormonalne leki antykoncepcyjne, w tym doustne, do wstrzykiwań, a także w postaci przezskórnej oraz wszczepianej mogą nie zapewniać oczekiwanej skuteczności w zapobieganiu ciąży podczas stosowania równoległe z lezynuradem. Kobiety w wieku rozrodczym, w okresie przyjmowania produktu leczniczego Zurampic powinny stosować dodatkowe metody antykoncepcji a nie polegać wyłącznie na przyjmowanych hormonalnych lekach antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5 i 4.6).

Osoby w wieku podeszłym (w wieku ≥ 75 lat)

Doświadczenie terapeutyczne ze stosowania produktu leczniczego Zurampic u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone. Podczas leczenia takich pacjentów produktem Zurampic należy zachować ostrożność.

Wtórna hiperurykemia

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów z wtórną hiperuriemią (w tym u pacjentów, którym przeszczepiono narząd).

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy Zurampic zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, z niedoborem laktazy typu Lapp lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Salicylany

Salicylany stosowane w dawkach większych niż 325 mg na dobę mogą zmniejszać działanie lezynuradu obniżając stężenie kwasu moczowego w surowicy i nie należy ich stosować równoległe z produktem leczniczym Zurampic. Obserwowano niezmiennie zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów, którzy otrzymywali kwas acetylosalicylowy w małej dawce w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w skojarzeniu z allopurynolem lub febuksostatem. Nie ma żadnych ograniczeń w stosowaniu salicylanów w dawkach 325 mg na dobę lub mniejszych (tj. w celu profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego).

Diuretyki tiazydowe

Obserwowano niezmiennie zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów, którzy otrzymywali tiazydowe leki moczopędne w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w skojarzeniu z allopurynolem lub febuksostatem.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ lezynuradu na inne produkty lecznicze

Substraty dla CYP3A

Łagodna do umiarkowanego stopnia indukcja CYP3A przez lezynurad może powodować zmniejszenie stężeń w osoczu równoległe stosowanych leków, które są wrażliwymi substratami CYP3A. W badaniach

interakcji przeprowadzonych u zdrowych ochotników z zastosowaniem produktu leczniczego Zurampic oraz substratów dla CYP3A, stwierdzono, że lezynurad zmniejszał stężenia w osoczu syldenafile oraz amlodypiny. Możliwe jest występowanie interakcji z lezynuradem inhibitorów reduktazy HMG-CoA, które są wrażliwymi substratami CYP3A. W kluczowych badaniach klinicznych, większy odsetek pacjentów przyjmujących leki obniżające stężenie lipidów lub leki przeciwnadciśnieniowe, będące substratami CYP3A, wymagało zmiany równolegle stosowanego leku w trakcie leczenia produktem leczniczym Zurampic 200 mg w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej (odpowiednio 35% *versus* 28%). Należy uwzględnić możliwość zmniejszonej skuteczności równolegle stosowanych produktów leczniczych, które są substratami dla CYP3A, a ich skuteczność (np. wartości ciśnienia tętniczego i stężeń cholesterolu) należy monitorować (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

W badaniu interakcji międzylekowych przeprowadzonym u osób zdrowych z zastosowaniem dawki wielokrotnych produktu leczniczego Zurampic 400 mg oraz pojedynczej dawki warfaryny (25 mg) lezynurad prowadził do zmniejszenia ekspozycji na R-warfarynę (mniej aktywny enancjomer) oraz nie miał wpływu na ekspozycję na S-warfarynę (bardziej aktywny enancjomer). Dodatkowo, lezynurad powodował zmniejszenie o 6-8% wartości Międzynarodowego Wskaźnika Znormalizowanego (INR) oraz czasu protrombinowego (ang. PT - Prothrombin Time). Powinno się stosować standardowe monitorowanie wskaźnika INR i nie są wymagane żadne inne działania.

Hormonalne leki antykoncepcyjne

Lezynurad jest łagodnym do umiarkowanego induktorem CYP3A i dlatego może powodować zmniejszenie stężeń w osoczu niektórych hormonalnych leków antykoncepcyjnych w ten sposób prowadząc do zmniejszenia ich skuteczności (patrz punkt 4.4 i 4.6).

Substraty CYP2B6

Na podstawie danych z badań *in vitro* wiadomo, że lezynurad może być łagodnym induktorem CYP2B6, lecz ta interakcja nie była badana w warunkach klinicznych. Z tego względu, zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem zmniejszonej skuteczności substratów CYP2B6 (np. bupropionu, efawirenu) podczas ich równoległego stosowania z produktem leczniczym Zurampic.

Na podstawie badań interakcji przeprowadzonych u osób zdrowych lub u pacjentów z dną moczanową stwierdzono, że produkt leczniczy Zurampic nie wykazuje klinicznie istotnych interakcji z NLPZ (naproksenem oraz indometacyną), lechlicyną, repaglinidem, tolbutamidem, febuksostatem lub allopurynolem. Produkt leczniczy Zurampic nieznacznie zmniejsza ekspozycję na oksypurynol (substrat URAT1), który jest głównym metabolitem allopurynolu; jednakże, działanie zmniejszające stężenie kwasu moczowego produktu leczniczego Zurampic stosowanego w skojarzeniu z allopurynolem było istotnie silniejsze niż obserwowane w przypadku każdej z tych substancji osobno.

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na lezynurad

Inhibitory oraz induktory CYP2C9

Ekspozycja na lezynurad jest zwiększona, gdy jest on podawany równolegle z inhibitorami CYP2C9. Flukonazol, umiarkowany inhibitor CYP2C9, zwiększał wartości AUC (o 56%) oraz C_{max} (o 38%) lezynuradu, a także ilość lezynuradu wydalanego w postaci niezmiennionej z moczem. Spodziewane jest podobnego stopnia oddziaływanie na farmakokinetykę lezynuradu również innych umiarkowanych inhibitorów CYP2C9, takich jak amiodaron. Z tego powodu zalecane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Zurampic u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP2C9. Spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji na lezynurad, gdy jest on podawany równolegle z induktorami CYP2C9 (np. z karbamazepiną, która jest umiarkowanym induktorem CYP2C9).

Rifampicyna

Rifampicyna, inhibitor OATP oraz induktor CYP2C9, zmniejszała ekspozycję na lezynurad i nieznacznie zmniejszała ilość lezynuradu wydalanego w postaci niezmiennionej z moczem, bez klinicznie istotnych konsekwencji. Brak obserwowanej interakcji mógłby być spowodowany łącznym wpływem indukującym

aktywność CYP2C9 oraz hamowaniem aktywności OATP1B1 oraz 1B3.

Inhibitory hydrolazy epoksydowej

Inhibitory mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej (mEH) (np. kwas walproinowy, walpromid) mogą zaburzać metabolizm lezynuradu. Produktu leczniczego Zurampic nie należy stosować równolegle z inhibitorami mEH.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania lezynuradu u kobiet w ciąży.

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa preferowane jest unikanie stosowania produktu leczniczego Zurampic podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny ograniczać się do samej antykoncepcji hormonalnej podczas stosowania produktu leczniczego Zurampic (patrz punkt 4.4 i 4.5)

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne z badań na szczurach wykazały, że lezynurad jest wydzielany z mlekiem. Nie można wykluczyć związanego z tym zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Produktu leczniczego Zurampic nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Wpływ lezynuradu na płodność u ludzi nie był badany. U szczurów nie wykazano wpływu lezynuradu na łączenie się zwierząt w pary i płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lezynurad nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Zurampic w dawce 200 mg było badane w badaniach klinicznych fazy 3 z zastosowaniem leczenia skojarzonego (w tym w badaniach rozszerzonych). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem Zurampic 200 mg były: grypa, choroba refluksowa żołądka i przełyku, bóle głowy oraz zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. Poważne działania niepożądane w postaci niewydolności nerek, zaburzenia czynności nerek oraz kamicy nerkowej występowały niezbyt często (w mniej niż 1 przypadku na 100 pacjentów) (patrz tabela 1). W badaniach klinicznych większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały one w toku dalszego leczenia produktem Zurampic. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym, które prowadziło do przerwania stosowania produktu leczniczego Zurampic było zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (o 0,8%).

Tabelaryczne ujęcie występowania działań niepożądanych

Reakcje niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania i klas układów narządów (ang. System Organ Class). Kategorie częstości występowania reakcji niepożądanych zostały określone według następujących zasad: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$) oraz bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

W Tabeli 1 przedstawiono reakcje niepożądane stwierdzone w toku realizacji badań klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zurampic w dawce 200 mg raz dziennie w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, allopurynolem lub febuksostatem.

Tabela 1 Reakcje niepożądane według klas układów narządów oraz częstości występowania

Klasyfikacja układów narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek** Zaburzenia czynności nerek Kamica nerkowa	
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi		

*Fotodermatoza, reakcja nadwrażliwości na światło, alergiczne zapalenie skóry, świąd i pokrzywka. Żaden z obserwowanych przypadków nie był poważny ani nie wymagał hospitalizacji pacjenta.

**Obejmuje następujące określenia preferowane: niewydolność nerek, niewydolność nerek przewlekła oraz niewydolność nerek ostra.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Incydenty nerkowe

Produkt leczniczy Zurampic powoduje zwiększenie nerkowego wydalania kwasu moczowego, co może prowadzić do przemijającego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy, związanych z nerkami reakcji niepożądanych oraz kamicy nerkowej. Oprócz testowane były również inne dawki, dawka zalecana Zurampic wynosi 200 mg raz na dobę w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej.

Podczas trzech 12-miesięcznych kontrolowanych placebo badań klinicznych z produktem leczniczym Zurampic stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej w porównaniu z samym tylko inhibitorem oksydazy ksantynowej (placebo), zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do poziomu między 1,5-krotnością a 2-krotnością wartości wyjściowej wystąpiło u 3,9% pacjentów przyjmujących produkt Zurampic w dawce 200 mg, u 10,0% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zurampic w dawce 400 mg oraz u 2,3% pacjentów przyjmujących placebo; zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do 2-krotności wartości wyjściowej lub większe wystąpiło u 1,8% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zurampic w dawce 200 mg, u 6,7% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zurampic w dawce 400 mg oraz u 0% pacjentów przyjmujących placebo. Te zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy zasadniczo ustępowały, większość bez przerywania leczenia. Związane z nerkami reakcje niepożądane były zgłaszane u pacjentów leczonych produktem Zurampic w dawce 200 mg (5,7%) oraz produktem Zurampic w dawce 400 mg (11,8%) w porównaniu z placebo (4,5%), skutkując zaprzestaniem leczenia odpowiednio u 1,2%, 3,3% oraz 1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym z nerkami było zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (u 4,3% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zurampic 200 mg oraz u 7,8% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zurampic 400 mg w porównaniu z 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek częstość występowania związanych z nerkami reakcji niepożądanych była podobna we wszystkich grupach terapeutycznych: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) oraz placebo (13,3%). Poważne działania niepożądane związane z nerkami, np. ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, były zgłaszane u pacjentów leczonych produktem Zurampic w dawce 400 mg (1%) oraz u przyjmujących placebo (0,4%), a nie były obserwowane

u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zurampic w dawce 200 mg. Przy uwzględnieniu wyników badań długoterminowych przedłużonego leczenia skojarzonego, częstości występowania poważnych związanych z nerkami reakcji niepożądanych (w tym ostrej niewydolności nerek) w przeliczeniu na 100 paciento-lat ekspozycji na produkt leczniczy wyniosły odpowiednio 0,4 oraz 1,4, odpowiednio dla produktu Zurampic 200 mg i produktu Zurampic 400 mg, stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej (patrz punkty 4.2 oraz 4.4). Dane z długoterminowych badań kontynuacyjnych do 24 miesięcy ujawniły nerkowy profil bezpieczeństwa spójny z obserwowanym w badaniach kontrolowanych placebo.

W 6-miesięcznym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem z produktem leczniczym Zurampic stosowanym w monoterapii występowanie związanych z nerkami reakcji niepożądanych oraz poważnych związanych z nerkami reakcji niepożądanych (w tym ostrej niewydolności nerek) zgłaszanych odpowiednio u 17,8% oraz u 4,7% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zurampic 400 mg w monoterapii oraz nie stwierdzono ich występowania u pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkty 4.2 oraz 4.4). Pośród poważnych reakcji niepożądanych związanych z nerkami: niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek oraz zaburzenie czynności nerek były zgłaszane odpowiednio u 1,9%, 1,9% oraz 0,9% pacjentów przyjmujących lezynurad w dawce 400 mg w monoterapii oraz nie były one w ogóle zgłaszane u pacjentów przyjmujących placebo. Jako że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami była zwiększona podczas stosowania produktu leczniczego Zurampic w monoterapii w porównaniu z terapią skojarzoną z inhibitorem oksydazy ksantynowej, produkt leczniczy Zurampic nie powinien być stosowany w monoterapii (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Pacjentom z obecnością w wywiadzie kamicy nerkowej pozwolono na wzięcie udziału w 12-miesięcznych badaniach z produktem leczniczym Zurampic stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej. W tych badaniach reakcje niepożądane związane z obecnością kamieni nerkowych (z których kamica nerkowa była najczęściej występującą) były zgłaszane u pacjentów leczonych produktem Zurampic w dawce 200 mg (0,6%), leczonych produktem Zurampic w dawce 400 mg (2,5%) oraz u pacjentów przyjmujących placebo (1,7%).

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych terapii skojarzonej częstości występowania u pacjentów ważniejszych krążeniowych incydentów niepożądanych (ang. Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) (zgonu z przyczyn krążeniowych, nieskutkującego zgonem zawału mięśnia sercowego lub nieskutkującego zgonem udaru mózgu) na 100 paciento-lat ekspozycji wynosiły: 0,71 (95% CI 0,35, 2,21) w przypadku placebo; 0,96 (95% CI 0,36, 2,57) w przypadku produktu Zurampic 200 mg; oraz 0,94 (95% CI 0,97, 3,87) w przypadku produktu Zurampic 400 mg, po ich stosowaniu w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy tymi zdarzeniami a stosowaniem produktu leczniczego Zurampic nie został określony. U wszystkich pacjentów leczonych produktem Zurampic 200 mg, u których wystąpił(y) ważniejsze krążeniowe zdarzenia niepożądane w wywiadzie obecne były niewydolność serca lub udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego. Analizy retrospektywne w podgrupie pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem krążeniowym (określonym jako obecność przemijającego niedokrwienia mózgu, dusznicy bolesnej, niewydolności serca, zawału mięśnia sercowego, choroby naczyń obwodowych i (lub) udaru mózgu), wykazały, że częstość występowania ważniejszych krążeniowych zdarzeń niepożądanych (MACE) wynosiła 1/52 w przypadku placebo oraz 4/53 w przypadku produktu leczniczego Zurampic 200 mg, po ich stosowaniu w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej.

Nadwrażliwość

W trakcie badań klinicznych z lezynuradem zgłaszano rzadkie przypadki nadwrażliwości (fotodermatoza, reakcja nadwrażliwości na światło, alergiczne zapalenie skóry, świąd i pokrzywka). Żaden z obserwowanych przypadków nie był poważny ani nie wymagał hospitalizacji pacjenta.

Inne specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Obserwowano brak ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Zurampic u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest dostępne żadne swoiste leczenie do stosowania w przypadku przedawkowania. Objawy przedawkowania nie zostały określone. W przypadku przedawkowania pacjenci powinni otrzymać odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające, z uwzględnieniem odpowiedniego nawodnienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwko dnie moczanowej, leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego

Kod ATC: M04AB05

Mechanizm działania

Lezynurad jest wybiórczym inhibitorem reabsorpcji kwasu moczowego, który hamuje czynność transportera kwasu moczowego URAT1. Transporter URAT1 odpowiada za reabsorpcję ze światła kanalik nerkowego większości kwasu moczowego przesączonego w kłębuszkach. Poprzez hamowanie URAT1, lezynurad zwiększa wydalanie kwasu moczowego. W ten sposób prowadzi do zmniejszenia kwasu moczowego w surowicy (ang. serum uric acid, sUA). Lezynurad hamuje również OAT4, czyli transporter kwasu moczowego, który odpowiada za zwiększenie stężenia kwasu moczowego w moczu indukowane diuretykami.

Lezynurad, gdy jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, zwiększa wydalanie kwasu moczowego oraz zmniejsza wytwarzanie kwasu moczowego, co skutkuje większego stopnia zmniejszeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy (sUA). Lezynurad powinien być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, ponieważ leczenie skojarzone zmniejsza ilość kwasu moczowego podlegającego wydalaniu i zmniejsza ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami.

Działania farmakodynamiczne

Wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz na wydalanie kwasu moczowego z moczem

U osób zdrowych lezynurad w dawce 200 mg zmniejszał stężenie kwasu moczowego w surowicy (sUA) i zwiększał klirens nerkowy oraz frakcyjne wydalanie kwasu moczowego. Średnie zmniejszenie sUA po podaniu samego produktu leczniczego Zurampic 200 mg wynosiło w przybliżeniu 46% oraz 26%, odpowiednio po 6 oraz po 24 godzinach od podania produktu leczniczego. Gdy produkt leczniczy Zurampic 200 mg był stosowany łącznie z inhibitorem oksydazy ksantynowej (tj. febuksostatem), po 6 godzinach oraz po 24 godzinach od podania leków obserwowano zmniejszenie sUA odpowiednio o dodatkowe 25% oraz 19%.

Wpływ na repolaryzację mięśnia sercowego

Lezynurad w dawkach do 1600 mg nie wykazywał wpływu na parametry w zapisie EKG (w tym na czas trwania odstępu QT) u osób zdrowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Zurampic w dawkach 200 mg oraz 400 mg raz na dobę była badana w 3 wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u 1537 dorosłych pacjentów (13% spośród tych pacjentów stanowiły osoby w podeszłym wieku, wiek ≥ 65 lat) z hiperurykemią i dną moczanową, po stosowaniu lezynuradu w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, allopurynolem (w badaniach CLEAR1 oraz CLEAR2) lub w skojarzeniu z febuksostatem (w badaniu CRYSTAL). Wszystkie te badania trwały 12 miesięcy, a u pacjentów stosowano profilaktykę zaostrzeń dny – kolchicynę lub NLPZ przez pierwszych 5 miesięcy leczenia lezynuradem.

Na podstawie wyników tych badań jedyna zalecana dawka produktu leczniczego Zurampic wynosi 200 mg raz na dobę w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Produkt leczniczy Zurampic jako leczenie dodatkowe stosowane łącznie z allopurynolem u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią

Do badań CLEAR1 oraz CLEAR2 włączano pacjentów z dną moczanową, którzy przyjmowali stabilną dawkę allopurynolu wynoszącą co najmniej 300 mg (lub 200 mg w przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności nerek), ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy powyżej 6,5 mg/dl oraz z co najmniej 2 zaostrzeniami dny w okresie ostatnich 12 miesięcy przed przystąpieniem do udziału w badaniu. W obu tych badaniach łącznie u 61% pacjentów obecne było łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, a u 19% obecne były guzki dnawe w warunkach wyjściowych. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie allopurynolu w dotychczasowej dawce i byli randomizowani w proporcji 1:1:1 do otrzymywania produktu leczniczego Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg lub placebo raz na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności zarówno w badaniu CLEAR1 jak i w badaniu CLEAR2 był odsetek pacjentów osiągających docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynoszące poniżej 6 mg/dl do miesiąca 6. W obu badaniach istotnie więcej pacjentów leczonych produktem Zurampic w dawce 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem osiągało wartość docelową stężenia kwasu moczowego w surowicy wynoszącą poniżej 6 mg/dl do miesiąca 6 oraz do miesiąca 12, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo w skojarzeniu z allopurynolem (patrz tabela 2).

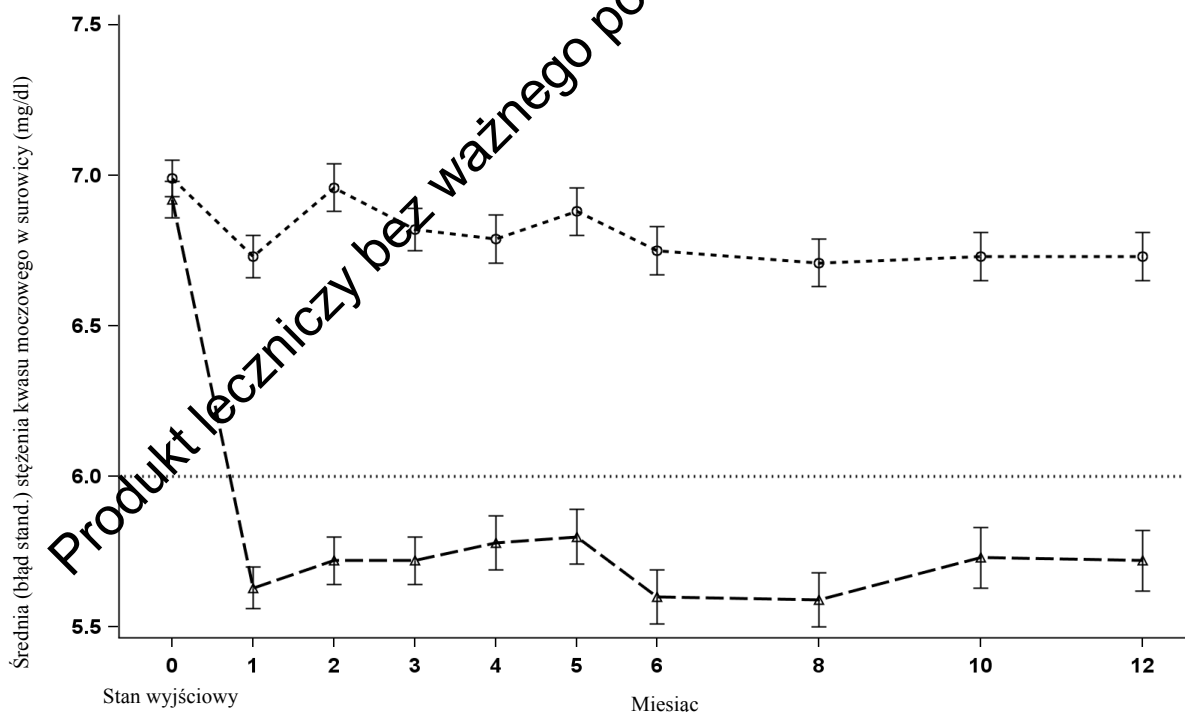
Stabilność trwałej odpowiedzi wykazano na podstawie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Zurampic 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem osiągających docelowe stężenie kwasu moczowego podczas każdej wizyty w 3 kolejnych miesiącach (miesiące 4, 5 oraz 6) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo w skojarzeniu z allopurynolem (patrz tabela 2).

Tabela 2 Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy (<6 mg/dl) podczas leczenia produktem Zurampic w skojarzeniu z allopurynolem – dane zbiorcze z badań CLEAR1 i CLEAR2

	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy (<6,0 mg/dl) N (%)		Różnica odsetka (95% przedział ufności)
Punkt czasowy	Placebo + allopurynol N=407	Zurampic 200 mg + allopurynol N=405	Zurampic 200 mg vs. placebo
Miesiące 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Miesiąc 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Miesiąc 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Produkt leczniczy Zurampic stosowany dodatkowo łącznie z allopurynolem powodował natychmiastowe zmniejszenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy, w porównaniu z placebo, które utrzymywało się długotrwale u pacjentów kontynuujących leczenie (patrz Rycina 1).

Rycina 1 Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy w analizowanych łącznie badaniach klinicznych produktu leczniczego Zurampic stosowanego w skojarzeniu z allopurynolem u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (sUA ≥6 mg/dl) na monoterapię allopurynolem



Grupa terapeutyczna: --o-- Placebo + allopurynol, —△— Zurampic 200 mg + allopurynol

W każdym z tych badań większy odsetek pacjentów leczonych produktem Zurampic 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem niż przyjmujących placebo w skojarzeniu z allopurynolem osiągał stężenie kwasu moczowego w surowicy poniżej 5 mg/dl do miesiąca 6 (CLEAR1: odpowiednio 29% *versus* 10%; CLEAR2: odpowiednio 35% *versus* 5%).

Produkt leczniczy Zurampic stosowany w skojarzeniu z febuksostatem w przypadkach dny z guzkami dnawymi

Do badania CRYSTAL włączano pacjentów z dną moczanową z obecnością mierzalnych guzków dnawych. Pacjenci przyjmowali febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę przez 3 tygodnie, a następnie byli randomizowani w proporcji 1:1:1 do przyjmowania pojedynczych dawek dobowych produktu leczniczego Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg lub placebo w skojarzeniu z febuksostatem. U sześćdziesięciu sześciu procent (66%) pacjentów obecne było łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek. U pięćdziesięciu procent (55%) pacjentów wartość wyjściowa sUA wynosiła $\geq 5,0$ mg/dl, odnotowaną po 3 tygodniach leczenia samym tylko febuksostatem.

Produkt leczniczy Zurampic stosowany w skojarzeniu z febuksostatem powodował natychmiastowe zmniejszenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy, w porównaniu z placebo, które utrzymywało się długotrwale u pacjentów kontynuujących leczenie.

W podgrupie pacjentów z wyjściową wartością sUA $\geq 5,0$ mg/dl po 3 tygodniach leczenia febuksostatem statystycznie istotna różnica została uzyskana podczas wszystkich wizyt kontrolnych w badaniu w grupie przyjmujących produkt leczniczy Zurampic 200 mg w skojarzeniu z febuksostatem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo w skojarzeniu z febuksostatem (patrz tabela 3).

Tabela 3 Odsetek pacjentów z sUA $\geq 5,0$ mg/dl w warunkach wyjściowych osiągających docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy (< 5 mg/dl) podczas leczenia produktem Zurampic w skojarzeniu z febuksostatem

	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy ($< 5,0$ mg/dl) N (%)		Różnica odsetka (95% przedział ufności)
Punkt czasowy	Placebo + febuksostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuksostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg vs. placebo
Miesiąc 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12; 0,42)
Miesiąc 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03; 0,38)
Miesiąc 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05; 0,39)

Pierwszorzęadowy punkt końcowy u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Podobnie jak w populacji ogólnej, odsetek pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (eCrCL 30-89 ml/min), którzy osiągnęli docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy po 6 miesiącach wynosił 56% w przypadku produktu leczniczego Zurampic 200 mg, a 29% w przypadku placebo podczas ich stosowania w skojarzeniu z allopurynolem; podczas stosowania jednocześnie z febuksostatem odsetki te wynosiły odpowiednio 40% w przypadku produktu leczniczego Zurampic 200 mg *versus* 26% w przypadku placebo, u pacjentów z wyjściowym sUA $\geq 5,0$ mg/dl.

Wyniki kliniczne – zaostżenia dny wymagające leczenia

Częstości występowania zaostżeń dny wymagających leczenia były niskie i porównywalne z obserwowanymi w przypadku placebo w ostatnich 6 miesiącach randomizowanych badań klinicznych (po zaprzestaniu stosowania leczenia profilaktycznego zaostżeń dny) z medianami wynoszącymi zero. W długoterminowych, niekontrolowanych badaniach kontynuacyjnych częstości występowania zaostżeń dny wymagających leczenia uległy dalszemu zmniejszeniu u 60% pacjentów, którzy przystąpili do udziału

w badaniach kontynuacyjnych i nadal stosowali leczenie produktem Zurampic 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem lub febuksostatem podczas dodatkowego okresu leczenia do jednego roku.

Wyniki kliniczne – ustąpienie i zmniejszenie wielkości guzków dnawych

W badaniu CRYSTAL odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite ustąpienie ≥ 1 docelowego guzka dnawego (określane jako 100% ustąpienie co najmniej jednego docelowego guzka przy jednoczesnym braku progresji jakiegokolwiek innego guzka), był większy w grupie leczonej produktem Zurampic w dawce 200 mg w skojarzeniu z febuksostatem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo w skojarzeniu z febuksostatem, choć różnica między tymi odsetkami nie była znamienna statystycznie (odpowiednio 26% w porównaniu z 21%). Po kontynuacji leczenia przez okres do 24 miesięcy z zastosowaniem produktu leczniczego Zurampic w dawce 200 mg stosowanego w skojarzeniu z febuksostatem odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite ustąpienie co najmniej jednego docelowego guzka dnawego zwiększył się do 53% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zurampic we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży stosowanego do leczenia i zapobiegania hiperurykemii (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność bezwzględna lezynuradu wynosi w przybliżeniu 100%. Lezynurad jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej lezynuradu po posiłku lub na czczo maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) były osiągane w czasie od 1 do 4 godzin. Parametry ekspozycji na lezynurad C_{max} oraz AUC zwiększały się proporcjonalnie do pojedynczych dawek lezynuradu w zakresie od 5 do 1200 mg. W warunkach poposiłkowych po podaniu dawki pojedynczej lezynuradu 200 mg, średnie geometryczne C_{max} oraz AUC lezynuradu wynosiły odpowiednio 6 $\mu\text{g/ml}$ oraz 29 $\mu\text{g/h/ml}$. Nie obserwowano wyraźnego wpływu zawartości tłuszczu w pokarmie na farmakokinetykę lezynuradu. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Zurampic był podawany łącznie z posiłkiem, ponieważ obniżenie stężenia kwasu moczowego w surowicy było lepsze w warunkach sytości (po posiłku).

Produkt leczniczy Zurampic jest podawany w postaci mieszaniny 50:50 atropoizomerów lezynuradu. Proporcja AUC(0-24) atropoizomeru 1 i atropoizomeru 2 wynosiła 44:56, ponieważ atropoizomer 1 podlega bardziej intensywnym przemianom metabolicznym niż atropoizomer 2, co powoduje, że stężenie w osoczu atropoizomeru 1 jest mniejsze niż atropoizomeru 2.

Dystrybucja

Lezynurad ulega w znacznym stopniu wiązaniu z białkami osocza (powyżej 98%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami osocza nie zmienia się w sposób istotny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym dla lezynuradu wynosiła w przybliżeniu 20 l po podaniu doustnym. Średnie wskaźniki osocze-krew dla AUC i C_{max} lezynuradu wynosiły w przybliżeniu 1,8 wskazując, że radioaktywność zawarta była w przeważającej części w osoczu i nie penetrowała, nie ulegała znacznej depozycji w krwinkach czerwonych.

Metabolizm

Lezynurad podlega przemianie oksydacyjnej, głównie przy udziale izoenzymu 2C9 cytochromu P450 (CYP) do bezpośredniego metabolitu M3c (niewykrywalnego *in vivo*), który następnie jest metabolizowany przez mEH do metabolitu M4; w metabolizmie lezynuradu minimalny udział biorą enzymy CYP1A1, CYP2C19 oraz CYP3A. Atropoizomer 1 jest w znacznym stopniu metabolizowany przez CYP2C29, podczas gdy atropoizomer 2 jest w minimalnym stopniu metabolizowany przez CYP2C29 jak i CYP3A4. Nie wiadomo dokładnie, czy stężenia metabolitów w osoczu mają wartości minimalne. Według aktualnego stanu wiedzy, metabolity nie przyczyniają się do działania lezynuradu polegającego na zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego.

Eliminacja

Klirens nerkowy leku wynosi 25,6 ml/min (CV=56%). Lezynurad wykazuje znaczne wiązanie z białkami, a jego klirens nerkowy jest wysoki (w porównaniu z typowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej u człowieka), co wskazuje, że czynne wydzielanie kanalikowe odgrywa istotną rolę w procesie nerkowego wydalania lezynuradu. W czasie do 7 dni po podaniu dawki pojedynczej lezynuradu znakowanego radioizotopem, 63% podanej dawki radioaktywności odzyskano w moczu a 32% podanej dawki radioaktywności znalazło się w stolcu. Większość radioaktywności stwierdzonej w moczu (>60% dawki) pojawiło się w moczu w czasie pierwszych 24 godzin. Niezmieniony lezynurad w moczu stanowił około 30% dawki. Półokres eliminacji ($t_{1/2}$) lezynuradu wynosił w przybliżeniu 5 godzin po podaniu dawki pojedynczej. Lezynurad nie ulega kumulacji podczas podawania dawek wielokrotnych.

Liniowość/brak liniowości

Podczas wielokrotnego podawania dawek pojedynczych (raz na dobę) produktu leczniczego Zurampic nie stwierdzono dowodów na istnienie zależnych od czasu zmian właściwości farmakokinetycznych, a proporcjonalność względem dawki była zachowana.

Badanie interakcji w warunkach *in vitro*

Lezynurad jest metabolizowany głównie przez CYP2C29 oraz mEH, a w mniejszym stopniu przez CYP1A1, CYP2C19 oraz CYP3A. W warunkach *in vitro* lezynurad jest inhibitorem CYP2C8, lecz nie CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 oraz mEH. Ponadto, lezynurad jest w warunkach *in vitro* induktorem CYP2B6 oraz CYP3A za pośrednictwem CAR/PXR. W warunkach *in vivo*, lezynurad nie jest ani inhibitorem ani induktorem CYP2C9 oraz 2C8, lecz łagodnym do umiarkowanego induktorem CYP3A. Wpływ na CYP2B6 nie był badany w warunkach *in vivo*.

Lezynurad jest substratem OATP1B1, OAT1, OAT3 oraz OCT1. W warunkach *in vitro*, lezynurad jest inhibitorem OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 oraz OCT1 w klinicznie istotnych stężeniach w osoczu. Jednakże, lezynurad nie wywiera wpływu na aktywność *in vivo* OATP1B1, OAT1, OAT3 oraz OCT1. Lezynurad w warunkach *in vitro* nie jest inhibitorem P-glikoproteiny, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 oraz MATE2-K.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych klinicznych od pacjentów z dną leczonych przez okres do 12 miesięcy oszacowano zwiększenie ekspozycji na produkt leczniczy Zurampic na 12%, 31% oraz 65% u pacjentów odpowiednio z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Po podaniu dawki pojedynczej lezynuradu osobom z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, C_{max} oraz AUC lezynuradu, były odpowiednio: o 36% oraz 30% większe (dla dawki 200 mg) u pacjentów z łagodnym zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do 89 ml/min); o 20% oraz 73% większe (dla dawki 200 mg) oraz o 3% i 50% większe (dla dawki 400 mg) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 59 ml/min) i także o 13% większe oraz o 113% większe (dla dawki 400 mg) u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu dawki pojedynczej dawki lezynuradu 400 mg u pacjentów z łagodnym (klasa A klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby, C_{max} lezynuradu było porównywalne a AUC lezynuradu było odpowiednio o 7% oraz o 33% większe, w porównaniu z wartościami stwierdzonymi u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma żadnego doświadczenia w tym zakresie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C klasyfikacji Child-Pugh).

Osoby wykazujące wolny metabolizm zależny od CYP2C9

W przybliżeniu połowa dawki doustnej lezynuradu ulega eliminacji za pośrednictwem metabolizmu katalizowanego przez CYP2C9. Wpływ genotypu CYP2C9 na farmakokinetykę lezynuradu był badany u 8 zdrowych osób oraz u 59 pacjentów z dną moczanową po codziennym przyjmowaniu lezynuradu w dawce mieszczącej się w przedziale od 200 mg do 600 mg, bez inhibitora oksydazy ksantynowej oraz w skojarzeniu z nim. W przypadku dawki 400 mg, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie zależnym od CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), zwiększoną ekspozycję na lezynurad obserwowano u osób ze zmniejszonym metabolizmem CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3, [N=4] – w przybliżeniu 22% zwiększenie AUC) oraz u osób z wolnym metabolizmem CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3, [N=1] – w przybliżeniu 111% zwiększenie AUC), czemu towarzyszyło większe wydalenie nerkowe lezynuradu. Jednakże, poszczególne wartości mieściły się w zakresie obserwowanym u osób o szybkim metabolizmie.

U pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się wolny metabolizm zależny od CYP2C9 na podstawie uprzedniego wywiadu lub doświadczenia ze stosowania innych substratów CYP2C9 produkt leczniczy Zurampic powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne szczególne populacje pacjentów

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek, płeć, przynależność rasowa oraz etniczna nie mają klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę lezynuradu. Na podstawie wyników symulacji z użyciem modelowania farmakokinetycznego, u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz zmniejszoną aktywnością CYP2C9 (wskutek równoległego stosowania inhibitora CYP2C9 lub genotypu powodującego wolniejszy metabolizm zależny od CYP2C9) przewidywane jest zwiększenie AUC o około 200% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek i niezaburzoną aktywnością CYP2C9.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

hypromeloza
celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
krospowidon typ
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

hypromeloza
tytan dwutlenek
triacetyna
indygokarmin
błękit brylantowy FCF

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister (PVC/PVDC/Aluminium) zawierający 10 lub 14 (blister z kalendarzem) tabletek
Wielkości opakowań po 10, 28, 30, 98 tabletek w blisterach bez perforacji.

Wielkość opakowania 100 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blisterach podzielonych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Wszelkie niewykorzystane reszki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1080/001 10 tabletki powlekane
EU/1/15/1080/002 28 tabletki powlekane
EU/1/15/1080/003 30 tabletki powlekane
EU/1/15/1080/004 98 tabletki powlekane
EU/1/15/1080/005 100 x 1 tabletki powlekane (pojedyncza dawka)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Lek wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): w celu zbadania ryzyka sercowo-naczyniowego w połączeniu z ekspozycją na leżynurad, głównie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego zgodnie z ustalonym protokołem.	2Q 2019

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zurampic 200 mg tabletki powlekane
Lezynurad

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg lezynuradu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO**

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1080/001 10 tabletki powlekane
EU/1/15/1080/002 28 tabletki powlekane
EU/1/15/1080/003 30 tabletki powlekane
EU/1/15/1080/004 98 tabletki powlekane
EU/1/15/1080/005 100x1 tabletki powlekane (pojedyncza dawka)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

zurampic 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER BEZ PERFORACJI (10 TABLETEK)

BLISTER PERFOROWANY DAWKA JEDNOSTKOWA

BLISTER KALENDARZOWY (14 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zurampic 200 mg tabletki

Lezynurad

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Grünenthal GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pon., Wt., Śr., Czw., Pt., Sob., Ndz.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zurampic 200 mg film-coated tablets

Lezynurad

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zurampic i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zurampic
3. Jak przyjmować lek Zurampic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zurampic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zurampic i w jakim celu się go stosuje

Lek Zurampic zawiera składnik aktywny o nazwie lezynurad i jest stosowany do leczenia dny moczanowej u pacjentów dorosłych przez zmniejszenie poziomu kwasu moczowego we krwi. Lek Zurampic musi być przyjmowany łącznie z allopurynolem lub febuksostatem, które są innymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu dny, określanymi mianem „inhibitorów oksydazy ksantynowej” i również są stosowane w leczeniu dny moczanowej polegającym na zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego we krwi.

Lekarz przepisze pacjentowi lek Zurampic, jeżeli aktualnie przyjmowany przez pacjenta lek nie jest wystarczający do opanowania choroby. Lek Zurampic musi być stosowany łącznie z allopurynolem lub febuksostatem.

Jaki jest mechanizm działania leku Zurampic:

Dna moczanowa jest rodzajem zapalenia stawów spowodowanym odkładaniem się kryształów moczanów w okolicach stawów. Poprzez zmniejszenie zawartości kwasu moczowego we krwi, lek Zurampic hamuje odkładanie się go w stawach i zapobiega dalszemu uszkodzeniu stawów.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zurampic

Kiedy nie przyjmować leku Zurampic:

- jeśli pacjent ma uczulenie na lezynurad lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeżeli u pacjenta występuje zespół rozpadu guza – szybki rozpad komórek nowotworowych, który może powodować występowanie wysokiego stężenia kwasu moczowego
- jeżeli u pacjenta występuje zespół Lescha-Nyhana – rzadka choroba dziedziczna, która rozpoczyna się w dzieciństwie, a w przebiegu której zawartość kwasu moczowego we krwi jest zbyt duża

- jeżeli czynność nerek u pacjenta jest znacznie zaburzona lub u pacjenta występuje schyłkowa niewydolność nerek
- jeżeli pacjent ma przeszczepioną nerkę
- jeżeli pacjent jest poddawany dializom.

Nie przyjmować leku Zurampic, jeżeli u pacjenta występuje którakolwiek z powyższych sytuacji zdrowotnych. Jeżeli pacjent nie jest pewny, powinien porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zurampic.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zurampic należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy uważać na działania niepożądane

Lek Zurampic może powodować poważne problemy ze strony nerek (patrz punkt 4), które występują częściej, gdy lek Zurampic jest przyjmowany jako jedyny lek (patrz punkt 3). Lekarz prowadzący może poprosić pacjenta o poddanie się badaniom mającym na celu sprawdzenie czynności nerek.

Należy poinformować lekarza jeśli pacjent ma lub miał niewydolność serca lub inne choroby dotyczące serca.

Nasilenie dny

U niektórych osób może występować więcej ataków (zaostrzeń) dny moczowej po rozpoczęciu stosowania leku Zurampic i podczas pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. W takim przypadku należy nadal przyjmować lek Zurampic i porozmawiać o tym problemie ze swoim lekarzem lub farmaceutą. Lek nadal działa i zmniejsza stężenie kwasu moczowego. Z czasem zaostrzenia dny będą występować coraz rzadziej, jeżeli pacjent będzie nadal przyjmować lek Zurampic zgodnie z zaleceniami otrzymanymi od lekarza.

Lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie innych leków takich jak kolchicina oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Ich stosowanie ma na celu uniknięcie zapobiegania lub leczenia objawów ataków dny (nagłego lub silnego bólu i obrzmienia stawów). Lekarz poinformuje pacjenta jak długo należy przyjmować te inne leki.

Badania i analizy diagnostyczne

Lekarz będzie sprawdzać czynność nerek u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zurampic oraz podczas leczenia. Lekarz może rozważyć zaprzestanie stosowania leku Zurampic, jeżeli wyniki analiz laboratoryjnych krwi wykażą zmiany czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi) lub w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów zaburzeń czynności nerek. Lekarz może polecić pacjentowi wznowienie przyjmowania leku Zurampic, gdy czynność nerek ulegnie poprawie.

Dzieci i młodzież

Lek Zurampic nie jest zalecany do stosowania u dzieci oraz u młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Zurampic a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to konieczne, ponieważ lek Zurampic może wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Zurampic.

W szczególności, pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę czy przyjmuje którekolwiek spośród poniższych leków, ponieważ mogą one wykazywać interakcje z lekiem Zurampic, dlatego lekarz będzie musiał zostać o nich poinformowany:

- kwas acetylosalicylowy – stosowany przeciwgorączkowo i przeciwbólowo - w dawkach powyżej 325 mg na dobę
- leki stosowane w leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego, np. amlodypina
- leki stosowane w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi, np. symwastatyna
- flukonazol – lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych

- amiodaron – lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca
- kwas walproinowy lub walpromid lub karbamazepina – leki stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) i zaburzeń nastroju oraz w zapobieganiu napadów migreny
- sildenafil – stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji
- leki antykoncepcyjne – stosowane w celu zapobieżenia ciąży – w tym doustne leki antykoncepcyjne (takie jak “pigulka antykoncepcyjna”), zastrzyki, plastry oraz implanty
- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu gruźlicy
- warfaryna – stosowana w zapobieganiu i leczeniu zakrzepów krwi w kończynach, płucach, mózgu i sercu.

Jeżeli pacjent stosuje którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków (lub nie ma pewności), powinien porozmawiać ze swoim lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zurampic.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna unikać przyjmowania leku Zurampic w okresie ciąży oraz karmienia piersią. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży, planuje mieć dziecko lub karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest spodziewany negatywny wpływ leku Zurampic na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn lub urządzeń.

Lek Zurampic zawiera laktozę

Tabletki leku Zurampic zawierają laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli pacjent wie, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, powinien porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Zurampic

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Zurampic należy zawsze przyjmować jednocześnie z poranną dawką allopurynolu lub febuksostatu. Nieprzestrzeganie tych zaleceń może zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących nerek (patrz punkt 4).

Zalecana dawka

Zalecana dawka to 1 tabletka 200 mg raz na dobę rano. Nie należy przyjmować więcej niż jedną (1) tabletkę leku Zurampic na dobę.

Sposób przyjmowania tego leku

- lek należy przyjmować rano z posiłkiem i wodą
- lek Zurampic należy przyjmować w tym samym czasie co poranną dawkę leku “inhibitora oksydazy ksantynowej” – allopurynolu lub febuksostatu; przyjmowanie samego tylko leku Zurampic może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czynności nerek
- w ciągu dnia należy wypijać dużą ilość wody; dwa litry stanowią odpowiednią ilość.

Jeżeli pacjent zaprzestanie przyjmowania stosowanego leku z grupy inhibitorów oksydazy ksantynowej, koniecznie musi również przerwać przyjmowanie leku Zurampic. Leku Zurampic nigdy nie wolno przyjmować bez leku – inhibitora oksydazy ksantynowej. Niezastosowanie się do tych zaleceń może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zurampic

W przypadku przyjęcia większej dawki tego leku niż zalecana pacjent powinien skontaktować się z się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Zurampic

W przypadku pominięcia dawki leku Zurampic nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wtedy odczekać i przyjąć kolejną planową dawkę leku Zurampic jednocześnie z kolejną dawką allopurynolu lub febuksostatu. W razie wątpliwości odnośnie do sposobu przyjęcia kolejnej dawki należy skonsultować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie przyjmowania leku Zurampic

Nie należy przerywać przyjmowania leku Zurampic bez uprzedniej porady lekarskiej, nawet wtedy, gdy pacjent czuje się lepiej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane – występujące niezbyt często – mogą występować z częstością do 1 na 100 osób

Należy zaprzestać przyjmowania leku Zurampic i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeżeli pacjent zauważy u siebie którekolwiek spośród następujących działań niepożądanych, ponieważ mogą one być oznakami chorób dotyczących nerek – w takiej sytuacji może być konieczne pilne zastosowanie odpowiedniego leczenia:

- ból w boku (poniżej żeber a powyżej kości biodrowej),
- nudności, wymioty,
- zmiany w oddawaniu moczu lub utrudnienia oddawania moczu,
- odczucie zmęczenia lub choroby, albo utrata łaknienia.

Inne działania niepożądane obejmują:

Działania niepożądane występujące często – mogą występować z częstością do 1 na 10 osób

- grypa
- ból głowy
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi – wykazane w badaniach laboratoryjnych
- zgaga (zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku)

Działania niepożądane występujące niezbyt często – mogą występować z częstością do 1 na 100 osób

- kamica nerkowa
- odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu)

Działania niepożądane występujące rzadko – mogą występować z częstością do 1 na 1000 osób

- Reakcje skórne, włączając zaczerwienienia, swędzenie skóry, grudkowata wysypka (pokrzywka) oraz wysypka na skórze po ekspozycji na promienie słoneczne.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zurampic

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub na blistrze po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, w jaki sposób należy pozbyć się leków, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zurampic

- substancją czynną leku jest lezynurad
- każda tabletką leku Zurampic 200 mg w tabletkach powlekanych zawiera 200 mg lezynuradu
- innymi składnikami leku są:
 - rdzeń tabletki: hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna (patrz punkt 2), krospowidon, magnezu stearynian
 - otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek, triacetyna, indygoty, błękit brylantowy FCF

Jak wygląda lek Zurampic i co zawiera opakowanie

Zurampic 200 mg: niebieska, owalna tabletką powlekana o wymiarach 5,7 x 1,9 mm, z oznaczeniem “LES200” wytłoczonym z jednej strony.

Tabletki leku Zurampic 200 mg są dostępne w przezroczystych blistrach w opakowaniach zawierających 10, 28, 30 lub 98 tabletek w blistrach bez perforacji oraz w opakowaniach zawierających 100 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach podzielonych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

España

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

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

Grünenthal Pharma Ltd
4045 Kingswood Road,
Citywest Business Park
IRL – Citywest Co., Dublin
Tel: +353 (0)870 351 8960
medicalinformationie@grunenthal.com

Ísland

Grünenthal GmbH
Simi: + 49 241 569-0

Italia

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

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 579 550-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

<{MM/RRRR}>

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu