

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zurzuvae 20 mg tvrdé tobolky
Zurzuvae 25 mg tvrdé tobolky
Zurzuvae 30 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zurzuvae 20 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 20 mg zuranolonu.

Zurzuvae 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 25 mg zuranolonu.

Zurzuvae 30 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 30 mg zuranolonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Zurzuvae 20 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky velikosti 1 (délka přibližně 19 mm) se světle oranžovým víčkem a slonovinovým až světle žlutým tělem, s potiskem „S-217 20mg“ černým inkoustem.

Zurzuvae 25 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky velikosti 1 (délka přibližně 19 mm) se světle oranžovým víčkem a světle oranžovým tělem, s potiskem „S-217 25mg“ černým inkoustem.

Zurzuvae 30 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky velikosti 1 (délka přibližně 19 mm) s oranžovým víčkem a světle oranžovým tělem, s potiskem „S-217 30mg“ černým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zurzuvae je indikován k léčbě poporodní deprese (*postpartum depression*, PPD) u dospělých žen po porodu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 50 mg zuranolonu (dvě 25mg tobolky) užívané perorálně jednou denně po dobu 14 dnů jako jeden léčebný cyklus. Údaje o další léčbě v případě relapsu nebo nedostatečné odpovědi na zuranolon nejsou k dispozici.

Dávku lze snížit na 40 mg (dvě 20mg tobolky) užívaných perorálně jednou denně po dobu 14 dnů, pokud pacientka netoleruje dávku 50 mg (viz bod 4.4). V případě potřeby může být podávání zastaveno bez postupného snižování dávky.

Zuranolon lze užívat samostatně nebo se stabilní základní léčbou perorálně podávanými antidepresivy (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

Zuranolon se má užívat večer. Pokud je večerní dávka vynechána, má být pacientka poučena, aby další dávku užila v obvyklou dobu večer následujícího dne. Pacientka nemá ve stejný den užívat další tobolky, aby nahradila vynechanou dávku. Pacientka má pokračovat v užívání zuranolonu jednou denně až do dokončení celého léčebného cyklu (14 dní).

Souběžné používání se silnými inhibitory CYP3A

Doporučená dávka je 30 mg užívaných perorálně jednou denně během 14denního období léčby, pokud se přípravek používá se silnými inhibitory CYP3A.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Doporučená dávka u pacientek se středně těžkou (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [estimated glomerular filtration rate, eGFR] 30 až 59 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min nevyžadující dialýzu) je 30 mg užívaných perorálně jednou denně během 14denního období léčby. U pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60 až 89 ml/min) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Doporučená dávka u pacientek s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) je 30 mg užívaných perorálně jednou denně během 14denního období léčby. U pacientek s lehkou (třída A podle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zurzuvae u postpubertálních žen mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití přípravku Zurzuvae u prepubertálních žen není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Zurzuvae se má užívat perorálně jednou denně večer s jídlem obsahujícím tuk, a to buď ve formě hlavního jídla, nebo svačiny (např. mléčné výrobky obsahující tuk, maso a tučné ryby, avokádo, humus, sójové výrobky, ořechy, arašídové máslo, čokoláda nebo výživové tyčinky či nápoje obsahující tuk), viz bod 5.2.

Tobolky přípravku Zurzuvae se polykají celé.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zhoršená schopnost řídit nebo vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti

Přípravek Zuranolon zhoršuje schopnost řídit v důsledku tlumivých účinků na centrální nervový systém (CNS). Pacientkám je třeba doporučit, aby neřídily a nevykonávaly jiné potenciálně nebezpečné činnosti nejméně 12 hodin po užití každé dávky zuranolonu. Pacientky je třeba upozornit, že nemusí být schopny samy posoudit svou schopnost vykonávat tyto činnosti (viz bod 4.7).

Léčivé přípravky s tlumícím účinkem na centrální nervový systém

Přípravek Zuranolon může vyvolat tlumivé účinky na CNS projevující se jako somnolence a sedace (viz bod 4.8). Alkohol a jiné látky tlumící CNS mohou zvýšit tlumivé účinky na CNS nebo zhoršit psychomotorickou výkonnost (viz bod 4.5).

Na základě závažnosti nežádoucího účinku a individuální citlivosti pacientky k těmto účinkům má být dávka zuranolonu snížena nebo má být jeho podávání trvale ukončeno (viz body 4.2 nebo 4.5).

Lékové interakce

Je třeba vyhnout se souběžnému používání zuranolonu s induktory CYP3A (viz bod 4.5).

Možnost zneužití a závislost

Existuje potenciál pro zneužití zuranolonu. Ve studii potenciálu zneužití u rekreačních uživatelů látek tlumících CNS (n = 60) založené na pozitivních subjektivních parametrech „oblíba léku“, „celková oblíba léku“, „opětovné užití léku“, „opojení“ a „dobré účinky léku“ měl zuranolon (v dávkách 30, 60 a 90 mg) ve srovnání s alprazolamem (v dávkách 1,5 mg a 3 mg) potenciál zneužití závislý na dávce.

Na základě údajů z klinických hodnocení má zuranolon nízký potenciál fyzické závislosti.

Opatrnosti je třeba u osob, které mají v anamnéze zneužívání alkoholu nebo jiných látek nebo závislost na nich.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky tlumící CNS a alkohol

Souběžné opakované podávání 50mg denních dávek zuranolonu s alkoholem nebo alprazolamem vedlo ke zvýšenému narušení psychomotorické výkonnosti. Pokud je použití s jiným léčivým přípravkem tlumícím CNS (např. opioidy, benzodiazepiny, nebenzodiazepinovými hypnotiky, gabapentinoidy a sedativními antidepresivy) nevyhnutelné, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.4).

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku zuranolonu

In vitro studie ukázaly, že zuranolon je metabolizován primárně prostřednictvím CYP3A.

Induktory CYP3A

Systémová expozice (plocha pod křivkou s extrapolací do nekonečna [AUC_{inf}]) zuranolonu je v přítomnosti rifampicinu (silného induktoru CYP3A) snížena o 85 % (viz bod 5.2). Souběžné používání zuranolonu s induktorem CYP3A snižuje expozici zuranolonu, což může snížit účinnost zuranolonu. Je třeba se vyhnout souběžnému používání zuranolonu s induktory CYP3A (např. karbamazepinem, fenobarbitolem, fenytoinem, primidonem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou a efavirenzem).

Silné inhibitory CYP3A

Souběžné používání zuranolonu se silným inhibitorem CYP3A zvyšuje expozici zuranolonu. Systémová expozice (AUC_{inf}) zuranolonu se při podání v kombinaci s itraconazolem zvyšuje o 62 %. Dávka zuranolonu má být snížena na 30 mg, pokud se používá se silným inhibitorem CYP3A (např. inhibitory proteáz, azolovými antimykotiky, některými makrolidy, jako je klarithromycin nebo telithromycin) (viz bod 4.2).

Produkty s obsahem grapefruitu jsou inhibitory CYP3A a při užívání zuranolonu je třeba se jejich konzumace vyvarovat.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání zuranolonu je v těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). Údaje o podávání zuranolonu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 7 dní po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pacientky je třeba poučit o používání účinné antikoncepce.

Kojení

Údaje z klinické studie hodnotící laktaci naznačují, že zuranolon je v nízkých hladinách přítomen v lidském mateřském mléce. Vypočtená maximální relativní dávka pro kojené dítě (*relative infant dose*, RID) byla <1 %. U většiny subjektů byly koncentrace zuranolonu v mateřském mléce do 6 dnů po poslední dávce pod hranici kvantifikace (viz bod 5.2). Účinek zuranolonu na kojené novorozence/děti není znám a údaje o vlivu na tvorbu mléka jsou omezené (viz bod 5.3).

Během léčby zuranolonem je třeba přerušit kojení, pokud podle názoru zdravotnického pracovníka přínos kojení nepřeváží možná rizika pro dítě.

Fertilita

Údaje o účincích zuranolonu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje ze studií na samcích a samicích zvířat neprokázaly žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční funkce, které by byly spojené s podáním zuranolonu v klinicky relevantních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zuranolon má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Bylo hlášeno, že zuranolon způsobuje somnolenci, závratě, sedaci a stav zmatenosti (viz bod 4.8).

Dvě počítačové simulační studie řízení hodnotily účinky podání 30 mg a 50 mg zuranolonu před spaním na výkonnost řidiče následující ráno, 9 hodin po podání dávky. Po jednorázovém a opakovaném nočním podání byla schopnost řízení u zdravých dospělých osob narušena v závislosti na dávce. Modelování standardní odchylky laterální pozice (*standard deviation of lateral position*, SDLP) ze dvou studií simulace řízení zjistilo, že medián placebem korigované SDLP klesne pod hranici spojenou s koncentrací alkoholu v krvi 0,05 % do 12 hodin po podání jedné dávky a po 7 večerních dávkách zuranolonu.

Pacientky mají být poučeny, aby nejméně 12 hodin po každé dávce zuranolonu nevykonávaly potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů. Pacientky mají být upozorněny, že nemusí být schopny samy posoudit svou schopnost vykonávat tyto činnosti (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly somnolence (27,6 %), závrať (13,3 %) a sedace (11,2 %). Závažným nežádoucím účinkem byl stav zmatenosti (1,3 %).

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků u subjektů léčených zuranolonem byla 2 %. Mezi tyto nežádoucí účinky patřila somnolence (2 %) a sedace (1 %). Frekvence snížení dávky nebo přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků u subjektů léčených zuranolonem byla 14,3 %. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly somnolence (8,2 %), závrať (6,1 %) a sedace (3,1 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky léku jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu byly definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky léku vyskytující se u pacientek s PPD léčených zuranolonem

Třídy orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Psychiatrické poruchy	Porucha paměti	Časté
	Stav zmatenosti	Časté
Poruchy nervového systému	Somnolence	Velmi časté
	Závrať	Velmi časté
	Sedace	Velmi časté
	Tremor	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Somnolence a sedace

U subjektů léčených zuranolonem v dávce 50 mg se somnolence vyskytla u 26,5 % subjektů a sedace u 11,2 % subjektů. Všechny příhody byly hodnoceny jako mírně nebo středně závažné, přičemž 69,7 % případů somnolence a 58,3 % případů sedace se vyskytlo během prvních 2 dnů léčby.

Stav zmatenosti

U 1 pacientky, která dostávala zuranolon v dávce 50 mg, byl hlášen stav zmatenosti, což vedlo ke snížení dávky. U 1 pacientky, která dostávala dávku 30 mg, se vyskytl závažný stav zmatenosti, který odezněl tentýž den po přerušení léčby a léčba byla obnovena se sníženou dávkou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Během klinických hodnocení před uvedením na trh byl hlášen jeden případ úmyslného předávkování zuranolonem. Pacientka užila 330 mg (6,5násobek MRHD) zuranolonu a bylo hlášeno, že se u ní objevil změněný stav vědomí. Příhoda ustoupila následující den po léčbě intravenózně podávanými tekutinami.

Předávkování zuranolonem může mít za následek nadměrné tlumivé účinky na CNS (viz body 4.4 a 4.8).

Pro předávkování zuranolonem neexistuje žádné specifické antidotum. Podle klinického stavu pacienta mají být poskytnuta vhodná podpurná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX31

Mechanismus účinku

Zuranolon je syntetický neuroaktivní steroid (NAS), který vykazuje silnou pozitivní alosterickou modulaci A receptoru kyseliny gama-aminomáselné (GABA_A). Zuranolon zvyšuje GABAergní aktivitu na synaptických a extrasynaptických GABA_A receptorech a ve studiích *in vitro* bylo také prokázáno, že zvyšuje expresi GABA_A receptorů na povrchu buněk. Zuranolon může vykazovat antidepresivní účinky tím, že zvyšuje GABAergní inhibici.

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

V dávce až do dvojnásobku MRHD nezpůsobuje zuranolon klinicky významné prodloužení intervalu QTc ani žádný jiný klinicky významný účinek na ostatní elektrokardiografické (EKG) parametry.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost zuranolonu při léčbě žen s PPD byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii s paralelními skupinami (217-PPD-301 [NCT04442503]). Subjekty ženského pohlaví ve věku 18 až 45 let byly randomizovány v poměru 1:1 k perorálnímu užívání 50 mg zuranolonu nebo placeba jednou denně. Zařazené subjekty musely mít na počátku studie celkové skóre ≥ 26 v 17položkové Hamiltonově škále pro hodnocení deprese (*17-item Hamilton Depression Rating*, HAMD-17). Subjekty rovněž splňovaly kritéria pro MDE podle 5. vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th edition*, DSM-5). Kritéria byla omezena na výskyt příznaků ve třetím trimestru nebo do 4 týdnů po porodu. Subjekty zahájily léčbu až 12 měsíců po porodu. Subjekty byly sledovány po dobu 4 týdnů po 14denním cyklu léčby.

Tabulka 2. Populační charakteristiky

Parametr		217-PPD-301† (SKYLARK)
Věk (roky) – průměr (min.; max.)		30 (19; 44)
Užívání stabilní dávky perorálně podávaných antidepresiv* po dobu nejméně 30 dnů před vstupem do studie.		15 %
Rasa	Běloši	70 %
	Černoši nebo Afroameričané	22 %
	Asijci	1 %
	Jiné/Míšenci	7 %
Etnická příslušnost	Hispanci nebo Latinoameričané	39 %
Index tělesné hmotnosti (kg/m ²) – průměr (min.; max.)		30 (19; 45)
Subjekty s nástupem PPD po porodu a během prvních 4 týdnů po porodu		67 %
Celkové skóre HAMD-17 na počátku studie – průměr (min.; max.)		28,7 (21; 36)
Celkové skóre MADRS na počátku studie – průměr (min.; max.)		35,3 (22; 49)

HAMD-17 = Hamiltonova škála pro hodnocení deprese; MADRS = Montgomeryho a Åsbergové škála pro hodnocení deprese (*Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale*); min. = minimum; max. = maximum

* Do studií mohly být zařazeny subjekty užívající stabilní dávky (≥ 30 dní) antidepresiv (*antidepressant therapies*, ADT), s výjimkou nefazodonu, trazodonu nebo brexanolonu. Nejčastěji užívaným ADT byl sertralin.

† Úplný soubor pro analýzu (*full analysis set*, FAS)

Studie prokázala statistickou superioritu u primárního cílového parametru, tj. změny depresivních symptomů stanovených dle celkového skóre HAMD-17 na počátku studie a 15. den, oproti placebu. Souhrn výsledků účinnosti ze studie 217-PPD-301 je uveden v tabulce 3.

Tabulka 3 Souhrn výsledků účinnosti ze studie 217-PPD-301

	Placebo (N = 97)	Zuranolon 50 mg (N = 98)	P- hodno ta *
Cílový parametr účinnosti			
Primární cílový parametr:			
15. den (EOT)	(n = 90)	(n = 93)	0,0007
Průměrná změna v celkovém skóre HAMD-17 oproti výchozímu stavu vypočtená metodou nejmenších čtverců (SE)	-11,6 (0,823)	-15,6 (0,817)	
Průměrný léčebný rozdíl vypočtený metodou nejmenších čtverců (95% CI)	-4,0 (-6,3; -1,7)		
Sekundární cílové parametry:			
3. den	(n = 96)	(n = 98)	0,0008
Průměrná změna v celkovém skóre HAMD-17 oproti výchozímu stavu vypočtená metodou nejmenších čtverců (SE)	-6,1 (0,710)	-9,5 (0,704)	
Průměrný léčebný rozdíl vypočtený metodou nejmenších čtverců (95% CI)	-3,4 (-5,4; -1,4)		
28. den	(n = 85)	(n = 77)	0,0203
Průměrná změna v celkovém skóre HAMD-17 oproti výchozímu stavu vypočtená metodou nejmenších čtverců (SE)	-13,4 (0,875)	-16,3 (0,884)	
Průměrný léčebný rozdíl vypočtený metodou nejmenších čtverců (95% CI)	-2,9 (-5,4; -0,5)		
45. den	(n = 85)	(n = 84)	0,0067
Průměrná změna v celkovém skóre HAMD-17 oproti výchozímu stavu vypočtená metodou nejmenších čtverců (SE)	-14,4 (0,902)	-17,9 (0,903)	
Průměrný léčebný rozdíl vypočtený metodou nejmenších čtverců (95% CI)	-3,5 (-6,0; -1,0)		
15. den	(n = 90)	(n = 93)	
Počet subjektů (%) s odpovědí dle HAMD-17** †	35 (38,9)	53 (57,0)	
Relativní riziko (95% CI)	1,409 (1,038; 1,912)		0,0278
Rozdíl rizik (95% CI)	0,164 (0,022; 0,307)		0,0239

	Placebo (N = 97)	Zuranolon 50 mg (N = 98)	P- hodno ta *
Cílový parametr účinnosti			
15. den	(n = 90)	(n = 93)	
Počet subjektů (%) s odpovědí dle CGI-I ‡	42 (46,7)	62 (66,7)	
Relativní riziko (95% CI)	1,422 (1,097; 1,843)		0,0078
Rozdíl rizik (95% CI)	0,195 (0,055; 0,336)		0,0065

CGI-I = Škála globálního klinického dojmu zlepšení (*Clinical Global Impression Improvement scale*); EOT = Konec léčby (*End of treatment*); HAMD-17 = Hamiltonova škála pro hodnocení deprese; N: počet subjektů ve FAS; n = počet subjektů při návštěvě; CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); SE = standardní chyba (*standard error*)

* Průměry vypočtené metodou nejmenších čtverců a odpovídající p-hodnoty a CI jsou z analýzy smíšeného modelu pro opakovaná měření (*mixed model for repeated measures*, MMRM). Relativní rizika, rozdíly rizik a odpovídající p-hodnoty a CI pocházejí z modelové analýzy zobecněné odhadovací rovnice (*generalized estimation equation*, GEE).

** Odpověď dle HAMD-17 je definována jako $\geq 50\%$ snížení celkové skóre HAMD-17 oproti výchozímu stavu.

† Mezi účastníky s odpovědí dle HAMD-17 v 15. den došlo u tří (5,7 %) subjektů ve skupině s 50 mg zuranolonu k relapsu (definovanému jako nejméně 2 po sobě jdoucí celkové skóre HAMD-17 ≥ 20 po 15. dni) a u žádného z nich nedošlo k rebound fenoménu (definovanému jako jakékoli celkové skóre HAMD-17 vyšší nebo stejné jako výchozí po 15. dni).

‡ Odpověď dle CGI-I je definována jako skóre CGI-I velmi výrazně zlepšené nebo výrazně zlepšené.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zurzuva u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě poporodní deprese (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Podávání zuranolonu v dávce 50 mg jednou denně vedlo k akumulaci odpovídající přibližně 1,5násobku systémové expozice a ustáleného stavu bylo dosaženo za 3 až 5 dní.

Po perorálním podání dochází k maximální koncentraci zuranolonu za 5 až 6 hodin po podání.

Vliv potravy

Po podání 30 mg zuranolonu zdravým dobrovolníkům se maximální koncentrace v séru (C_{max}) zvýšila o 228 % a AUC se zvýšila o 55 % po jídle s nízkým obsahem tuku (400 až 500 kalorií, 25 % tuku) ve srovnání s podáním nalačno. C_{max} se zvýšila o 334 % a AUC o 90 % po jídle s vysokým obsahem tuku (800 až 1000 kalorií, 50 % tuku) ve srovnání s podáním nalačno. Doba dosažení maximální koncentrace (t_{max}) nebyla ovlivněna potravou. Expozice při dávkách do 90 mg zůstala přibližně lineární s dávkou při konzumaci jídla se středním obsahem tuku (700 kalorií; 30 % tuku).

Distribuce

Distribuční objem zuranolonu po perorálním podání je vysoký (> 500 l) a byl nezávislý na dávce. Zuranolon se nedistribuoval přednostně do červených krvinek.

Zuranolon je vysoce vázán ($> 99,5$ %) na plazmatické proteiny.

Distribuce do mateřského mléka

Distribuce zuranolonu do lidského mateřského mléka byla hodnocena u skupiny 14 zdravých kojících žen, kterým byl denně perorálně podáván zuranon v dávce 30 mg po dobu 5 dnů. V ustáleném stavu (5. den) byla vypočtená denní dávka pro kojence nízká (přibližně 0,00135 mg/kg/den) a odrážela průměrnou RID 0,357 % ve srovnání s dávkou pro matku. Ze simulace vyplynulo, že očekávaná průměrná RID spojená s dávkou 50 mg pro matku byla 0,738 % pro kojence s příjmem mléka 150 ml/kg/den a 0,984 % pro kojence s příjmem mléka 200 ml/kg/den.

Biotransformace

Zuranolon podléhá rozsáhlému metabolismu, přičemž jako primární enzym je identifikován CYP3A. U člověka nebyly zjištěny žádné metabolity cirkulující v množství > 10 % celkového materiálu souvisejícího s léčivem a u žádného z nich se nepředpokládá, že by přispíval k terapeutickým účinkům zuranolonu.

Zuranolon není inhibitorem CYP1A2, CYP2B6 ani CYP2C19 a nepředpokládá se, že by byl v klinicky relevantních koncentracích inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4.

Neočekává se, že by byl zuranolon v klinicky relevantních koncentracích inhibitorem BSEP, BCRP, MDR1, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 nebo OCT2. Zuranolon není substrátem P-glykoproteinu.

Klinické studie lékových interakcí ukazují, že opakované podání zuranolonu před podáním simvastatinu (substrátu CYP3A) nebo bupropionu (substrátu CYP2B6) nezměnilo expozici simvastatinu nebo bupropionu. Neočekává se, že by zuranolon způsoboval lékové interakce indukci enzymů CYP450.

Eliminace

Terminální poločas zuranolonu ($t_{1/2}$) je u dospělé populace přibližně 19,7 až 24,6 hodiny. Clearance zuranolonu nebyla závislá na dávce. Průměrná zdánlivá clearance (Cl/F) zuranolonu je 32,7 l/h.

Exkrece

Po perorálním podání radioaktivně značeného zuranolonu bylo 45 % dávky zachyceno v moči jako metabolity se zanedbatelným množstvím nezměněného zuranolonu a 41 % ve stolici jako metabolity s méně než 2 % nezměněného zuranolonu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Tělesná hmotnost, rasa nebo věk

Farmakokinetika (PK) zuranolonu byla podobná u zdravých subjektů a subjektů s PDD.

U černochů nebo Afroameričanů byl Cl/F o 14 % vyšší než u osob jiných ras (Asijců, bělochů nebo jiných), ale toto zvýšení nebylo klinicky významné.

Není nutné upravovat dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti, rase nebo věku.

Porucha funkce ledvin

Expozice zuranolonu byla zvýšena u pacientek se středně těžkou (eGFR 30 až 59 ml/min) a těžkou (eGFR 15 až 29 ml/min) poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Zuranolon nebyl hodnocen u pacientek s eGFR < 15 ml/min, jejichž stav vyžadoval dialýzu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

C_{max} a AUC_{inf} zuranolonu se u pacientek s lehkou (třída A podle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty nezměnily. C_{max} byla o 24 % nižší a AUC_{inf} byla o 56 % vyšší u pacientek s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Reprodukční toxicita

V pivotní studii vývoje embrya a plodu potkanů byla při středních a vyšších dávkách zaznamenána nízká incidence malformací plodu. Hladina dávky bez pozorovaného nepříznivého účinku na vývoj (*no observed adverse effect level*, NOAEL) byla 2,5 mg/kg/den. Expozice při této dávce jsou přibližně 3krát vyšší než očekávaná expozice u člověka. U myši byl zaznamenán nárůst výskytu rozštěpu patra od střední dávky a výše, což mohlo souviset s nižší tělesnou hmotností plodu. Hranice expozice při NOAEL byla 1,9krát vyšší než očekávaná expozice u člověka. U králíků nebyly pozorovány žádné malformace, nicméně všechny testované dávky vedly k expozicím nižším, než se očekává u člověka.

Ve studii pre/postnatálního vývoje na potkanech došlo k celkovému úbytku mláďat a zvýšené úmrtnosti mláďat v důsledku nedostatečného kojení při středních a vyšších dávkách. NOAEL pro pre/postnatální vývoj byla zaznamenána při nízké dávce, přičemž hranice expozice byla oproti očekávané expozici u člověka dvojnásobná.

Při expozici zuranolonu 5,6krát vyšší než MRHD bylo u potkanů exponovaných jednorázové dávce zuranolonu pozorováno relativní zvýšení neuronální smrti 7. postnatální den, který u člověka odpovídá období vývoje mozku začínajícímu během třetího trimestru těhotenství a pokračujícímu až několik let po narození.

Toxicita u juvenilních zvířat

Ve studiích toxicity u juvenilních potkanů byly nálezy související s léčbou zuranolonem shodné s nálezy zjištěnými u dospělých zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Mannitol (E 421)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Natrium-stearyl-fumarát

Tobolka

Želatina (E 441)
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Potisk tobolky (černý inkoust)

Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Šelak (E 904)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zurzuva 20 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovými dětskými bezpečnostními uzávěry s foliovou indukční těsnicí vložkou. Velikosti balení: 14 nebo 28 tvrdých tobolek.

Hliníkový blistr z polychlortrifluorethylenu (PCTFE) laminovaný polyvinylchloridem (PVC). Velikost balení: 28 tobolek v 1 krabici.

Zurzuva 25 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z HDPE s polypropylenovými dětskými bezpečnostními uzávěry s foliovou indukční těsnicí vložkou. Velikosti balení: 14 nebo 28 tvrdých tobolek.

Hliníkový blistr z PCTFE laminovaný PVC. Velikost balení: 28 tobolek v 1 krabici.

Zurzuva 30 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z HDPE s polypropylenovými dětskými bezpečnostními uzávěry s foliovou indukční těsnicí vložkou. Velikost balení: 14 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1977/001
EU/1/25/1977/002
EU/1/25/1977/003
EU/1/25/1977/004
EU/1/25/1977/005
EU/1/25/1977/006
EU/1/25/1977/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. září 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2025

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