

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duzallo 200 mg/200 mg филмирани таблетки

Duzallo 300 mg/200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Duzallo 200 mg/200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg алопуринол (allopurinol) и 200 mg лезинурад (lesinurad).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 102,6 mg лактоза (като монохидрат).

Duzallo 300 mg/200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алопуринол (allopurinol) и 200 mg лезинурад (lesinurad).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 102,6 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Duzallo 200 mg/200 mg филмирани таблетки

Бледорозови продълговати филмирани таблетки с размер 7 x 17 mm.

Филмираните таблетки са гравирани с “LES200” и “ALO200” от едната страна.

Duzallo 300 mg/200 mg филмирани таблетки

Оранжеви и светлокафеникави продълговати филмирани таблетки с размер 8 x 19 mm.

Филмираните таблетки са гравирани с “LES200” и “ALO300” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Duzallo е показан при възрастни за лечение на хиперурикемия при пациенти с подагра, при които не са достигнати таргетни серумни нива на пикочна киселина с адекватна доза самостоятелно прилаган алопуринол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди преминаване към лечение с Duzallo трябва да се направи титриране на дозата с алопуринол до адекватна доза.

Изборът на вида таблетки Duzallo според количеството на активните вещества зависи от дозата на приемания алопуринол като отделна(и) таблетка(и).

Препоръчителната доза е една таблетка Duzallo (200 mg/200 mg или 300 mg/200 mg) веднъж дневно. Това е и максималната дневна доза Duzallo (вж. точка 4.4).

Пациенти, които в момента са на лечение с дози алопуринол над 300 mg, могат да преминат на лечение с Duzallo 200 mg/200 mg или Duzallo 300 mg/200 mg и трябва да получават допълнителни дози алопуринол, за да се покрие цялата доза алопуринол, която е приемана преди преминаването към лечение с Duzallo.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се хидратират добре.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако не спазват тези указания, може да се увеличи рискът от бъбречни събития (вж. точка 4.4).

Таргетното серумно ниво на пикочната киселина е под 6 mg/dl (360 μ mol/l). При пациенти с тофи или персистиращи симптоми таргетното ниво е под 5 mg/dl (300 μ mol/l). Тестове за определяне на таргетните серумни нива на пикочната киселина, могат да бъдат направени след 4 седмици, за да се обмисли корекция на лечението спрямо таргетните серумни нива на пикочната киселина. Трябва да се има предвид профилактика на подагрозни пристъпи (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо титриране на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2), обаче е вероятно пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция (вж. препоръките за дозиране при бъбречно увреждане). Опитът при пациенти в старческ възраст (≥ 75 години) е ограничен.

Бъбречно увреждане

Duzallo е противопоказан при пациенти с тежка степен бъбречно увреждане (CrCl под 30 ml/min), с терминална бъбречна недостатъчност, при пациенти на диализа или при пациенти с трансплантиран бъбрек (вж. точки 4.3 и 4.4). Изхождайки от механизма на действие, възможно е лезинурад да не е ефективен при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Duzallo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с CrCl между 30 до под 45 ml/min (опитът с лезинурад при пациенти с изчислен CrCl (eCrCl) под 45 ml/min е ограничен).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A и B) (вж. точка 5.2). Duzallo не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане; поради това не могат да се дадат препоръки за дозата за Duzallo.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Duzallo при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Duzallo трябва да се приема сутрин с храна и вода.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти със синдром на туморен лизис или синдром на Lesch-Nyhan.

Тежка степен бъбречно увреждане (CrCl под 30 ml/min), терминална бъбречна недостатъчност, реципиенти на бъбречен трансплантат или пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предшестващо сърдечносъдово заболяване

Поради недостатъчно данни за лезинурад, Duzallo не се препоръчва при пациенти с анамнеза за нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност клас III или IV по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA), неконтролирана хипертония или със скорошен миокарден инфаркт, инсулт или дълбока венозна тромбоза през последните 12 месеца. При пациенти със сърдечносъдово заболяване в стабилно състояние, трябва текущо да се оценява балансът полза/риск индивидуално за всеки пациент, като се вземат предвид ползите от понижаване нивата на уратите, спрямо потенциално повишаване на сърдечния риск (вж. точка 4.8).

Бъбречни събития

Лечението с лезинурад 200 mg в комбинация с алопуринол е свързано с повишена честота на повишаване на серумния креатинин, което е свързано с повишена бъбречна екскреция на пикочната киселина. Нежелани реакции, свързани с бъбречната функция, може да възникнат след започване на Duzallo (вж. точка 4.8).

Бъбречната функция трябва да се оценява преди започване на лечението с Duzallo и да се проследява периодично след това (напр. 4 пъти годишно), въз основа на клинични наблюдения, като бъбречна функция на изходното ниво, хиповолемия, съпътстващо заболяване или съпътстващ прием на лекарствени продукти. Пациенти с повишения на серумния креатинин повече от 1,5 пъти над стойността на изходно ниво, трябва строго да се наблюдават. Лечението с Duzallo трябва да се прекрати, ако серумният креатинин се повиши повече от 2 пъти над стойността преди лечението или в случай на абсолютна стойност на серумния креатинин, по-висока от 4,0 mg/dl. Лечението трябва да се прекрати при пациенти, съобщаващи за симптоми, които може да са показателни за остра уратна нефропатия, включващи болка в слабините, гадене или повръщане, като незабавно трябва да се измери серумния креатинин. Лечението с Duzallo не трябва да се подновява, ако няма друго обяснение за отклонението от нормалните стойности на серумния креатинин.

Ефект при генотип CYP2C9

Пациенти, за които е известно, че са CYP2C9 слаби метаболизатори, трябва да се лекуват с повишено внимание, тъй като потенциалният риск от нежелани реакции, свързани с бъбреците поради прием на лезинурад, може да бъде повишен (вж. точки 4.8 и 5.2).

Синдром на свръхчувствителност, синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson-Syndrome - SJS) и токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis - TEN)

Реакции на свръхчувствителност към алопуринол могат да се проявят по много различни начини, включително макулопапулозен екзантем, синдром на свръхчувствителност (познат още като DRESS) и SJS/TEN. Не трябва да се възобновява приемът при пациенти със синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN. Кортикостероидите могат да са от полза за преодоляване на кожните реакции на свръхчувствителност.

Duzallo и всички допълнителни дози алопуринол трябва да бъдат спрени незабавно при първи появи на индуциран от алопуринол кожен обрив или други белези, които могат да говорят за алергична реакция и, ако е необходимо, трябва да бъдат приложени допълнителни медицински мерки.

Реакциите на свръхчувствителност към алопуринол могат да са засилени при пациенти с намалена бъбречна функция, които получават диуретици (по-специално тиазиди) едновременно с Duzallo (вж. точка 4.5 и 4.8).

Алел HLA-B*5801

Установено е, че алел HLA-B*5801 е свързан с риска за развитие на свързан с алопуринол синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN. Честотата на наличие на алел HLA-B*5801 варира значително между различните етнически популации: до 20 % в популацията на етническата група Хан от китайски произход, 8-15 % при тайванци, около 12 % в корейската популация и 1-2 % при индивиди от японски или европейски произход. Трябва да се има предвид провеждане на скрининг за HLA-B*5801 преди започване на лечение с алопуринол при подгрупи пациенти, при които се знае, че честотата на наличие на този алел е висока. Хронично бъбречно заболяване може допълнително да повиши риска при тези пациенти. Ако при пациенти от етническата група Хан от китайски произход, тайвански или корейски произход не е налично генотипизиране за HLA-B*5801, трябва внимателно да се оцени дали ползите надвишават възможните повишени рискове преди започване на лечение. В останалите популации пациенти генотипизирането не е утвърдено като практика. Ако за даден пациент е известно, че е носител на HLA-B*5801, и особено ако е от Хан китайски, тайвански или корейски произход, не трябва да се започва лечение с алопуринол, освен ако няма други разумни терапевтични опции и се смята, че ползите надвишават рисковете. Необходима е повишена бдителност относно белези на синдром на свръхчувствителност или SJS/TEN и пациентът трябва да бъде информиран за необходимостта от незабавно спиране на лечението при първи прояви на симптомите.

Всё пак е възможно SJS/TEN да се прояви при пациенти, които са негативни за HLA-B*5801 независимо от етнически им произход.

Остри подагрозни пристъпи (подагрозни кризи)

Възможна е проява на подагрозни кризи след започване на лечението с Duzallo. Това се дължи на намаляване на нивата на пикочната киселина в серума, което води до мобилизиране на урати от отлаганията в тъканите. Трябва да се обмисли профилактика на подагрозните кризи (вж. точка 4.2).

Duzallo не трябва да се преустановява поради подагрозна криза. Подагрозната криза трябва да се лекува едновременно, както е подходящо за отделния пациент. Продължителното лечение с Duzallo намалява честотата на подагрозните кризи.

Засядане на бъбречни камъни от пикочна киселина

Адекватната терапия с алопуринол ще доведе до разтваряне на големите бъбречни камъни от пикочна киселина в легенчетата, създавайки евентуална възможност за засядането им в уретерите.

Нарушения на щитовидната жлеза

Наблюдавани са повишени стойности за TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) при пациенти на продължителна терапия с алопуринол (5,8 %) при едно дългосрочно отворено разширено проучване. Необходимо е внимание, когато алопуринол се използва при пациенти с изменения на функцията на щитовидната жлеза.

Клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A

Лезинурад е слаб до умерен индуктор на CYP3A (вж. точка 4.5). Индуциращ ефект от лезинурад може да се очаква след 2 до 3 седмици непрекъснато едновременно приложение с Duzallo. Препоръчва се допълнително проследяване на липидите и кръвното налягане при пациенти, които използват липидопонижаващи лекарствени продукти – чувствителни субстрати на CYP3A (като ловастатин или симвастатин), или антихипертензивни лекарствени продукти (като амлодипин, фелодипин или нисолдипин), тъй като тяхната ефективност може да бъде понижена (вж. точка 4.5).

Хормонални контрацептиви

Възможно е хормонални контрацептиви, включително перорални, инжекционни, трансдермални форми и форми за имплантиране, да не са надеждни, при едновременно приложение с Duzallo. Жените в детородна възраст трябва да използват допълнителни методи на контрацепция и да не разчитат само на хормоналната контрацепция, когато приемат Duzallo (вж. точка 4.5 и 4.6).

Непоносимост към лактоза

Duzallo съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва едновременна употреба със:

Салицилати и неселективни урикозурични активни вещества като пробеницид

Салицилатите, при дози по-високи от 325 mg на ден, може да намалят понижаващото серумната пикочна киселина действие на лезинурад и не трябва да се прилагат едновременно с Duzallo.

Няма ограничения при доза на салицилатите 325 mg или по-малко на ден (т.е. за сърдечносъдова профилактика).

При пациенти, които са получавали ниска доза ацетилсалицилова киселина в плацебо-

контролираните клинични проучвания, в комбинация с алопуринол или фебуксостат, е наблюдавано трайно понижаване на серумната пикочна киселина.

Окسيпуринол - основният метаболит на алопуринол, който сам по себе притежава терапевтично действие, се екскретира от бъбрека подобно на уратите.

По този начин лекарствени продукти с познато неселективно урикозурично действие като пробеницид или високи дози салицилати могат да ускорят екскрецията на оксипуринол. Това може да намали терапевтичното действие на Duzallo, който съдържа активното вещество алопуринол, но значимостта трябва да бъде оценена при всеки отделен случай.

Ампицилин/амоксицилин

Има съобщения за повишена честота на кожен обрив при пациенти, получаващи ампицилин или амоксицилин едновременно с алопуринол, в сравнение с пациенти, които не са получавали нито един от двата лекарствени продукта. Не е изяснена причината за тази съобщена взаимовръзка. Препоръчва се, обаче, при пациенти, получаващи Duzallo, който съдържа активното вещество алопуринол, при възможност да се използват алтернативи на ампицилин или амоксицилин.

Диданозин

При здрави доброволци и пациенти със СПИН (HIV), които получават диданозин, стойностите за максималната плазмена концентрация на диданозин (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) са приблизително двойно по-високи при съпътстващо лечение с алопуринол (300 mg дневно) без да се повлиява терминалният полуживот. Общо взето едновременното приложение на тези 2 активни вещества не се препоръчва. Ако не може да се избегне съпътстващата употреба, може да се наложи редукиране на дозата диданозин и пациентите трябва да се наблюдават стриктно.

Инхибитори на епоксид хидролазата (напр. валпроева киселина, валпромид)

Инхибиторите на микрозомалната епоксид хидролаза (мЕХ) (например, валпроева киселина, валпромид) могат да повлияят метаболизма на лезивурад. Duzallo не трябва да се прилага с инхибитори на мЕХ.

Едновременна употреба, която трябва да се има пред вид:

Диуретици

Има съобщения за повишен риск от поява на свръхчувствителност, когато алопуринол се прилага заедно с диуретици, в частност - тиазиди, особено при бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 и точка 5.1).

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE)

Едновременната употреба на алопуринол и инхибитори на ACE може да доведе до повишен риск от поява на свръхчувствителност, особено при предварително наличие на бъбречно увреждане.

6-меркаптопурин и азатиоприн

Серумните концентрации на 6-меркаптопурин и азатиоприн могат да достигнат токсични нива, освен ако не се предприеме намаляване на дозата. Пациентите, приемащи Duzallo, който съдържа активното вещество алопуринол, и 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да намалят дозата си до 25 % от планираната доза 6-меркаптопурин или азатиоприн. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани по отношение на терапевтичния отговор и за появата на токсичност.

Цитостатици

С прилагането на алопуринол и цитостатици (напр. циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкилиращи средства) по-често настъпват кръвни дискразии, от колкото когато тези активни вещества се прилагат поотделно.

По тази причина трябва редовно да се проследява кръвната картина.

Видарабин (аденин арабинозид)

Данните подсказват, че плазменният полуживот на аденин арабинозид се удължава при наличие на алопуринол затова, когато тези две активни вещества се прилагат съпътстващо, е необходима повишена бдителност за разпознаване на засилените токсични ефекти.

Субстрати на CYP3A

Леко до умерено индуциране на CYP3A от лезинурад може да намали плазмените експозиции на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на CYP3A. В проучвания за взаимодействия, проведени при здрави участници с лезинурад и субстрати на CYP3A, лезинурад понижава плазмените концентрации на силденафил и амлодипин. Инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, които са чувствителни субстрати на CYP3A, може да взаимодействат с лезинурад. В основните клинични проучвания, при по-голям дял от пациентите, използвали липидопонижаващи или антихипертензивни лекарствени продукти, субстрати на CYP3A, е била необходима промяна в съпътстващия лекарствен продукт по време на лечението с лезинурад 200 mg в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата (съответно 35 % спрямо 28 %). Трябва да се има предвид възможността за намаляване на ефикасността на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A, и тяхната ефикасност (напр. кръвното налягане и нивата на холестерол) трябва да се наблюдава (вж. точка 4.4).

Циклоспорин

Алопуринол може да повиши плазмената концентрация на циклоспорин при съпътстващо приложение. Трябва да се отчита възможността за по-честа промяна на специфични за циклоспорин нежелани реакции. Слабото до умерено индуциране на CYP3A от съпътстващо прилаган лезинурад може да намали или евентуално да обрне този ефект. Липсват, обаче, данни.

При пациенти след трансплантация е необходимо често измерване на нивата на циклоспорин и, ако е необходимо, корекция на дозата циклоспорин, особено по време на въвеждане или спиране на лечение с Duzallo.

Хормонални контрацептиви

Лезинурад е слаб до умерен индуктор на CYP3A и следователно може да понижи плазмените концентрации на някои хормонални контрацептиви, и по този начин да понижи тяхната ефективност (вж. точка 4.4 и 4.6).

Субстрати на CYP2B6

Въз основа на *in vitro* данни, лезинурад може да е слаб индуктор на CYP2B6, но това взаимодействие не е клинично проучено. По тази причина се препоръчва пациентите да се проследяват за понижена ефикасност на субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион, ефавиренц), когато се прилагат едновременно с лезинурад.

Въз основа на проучвания за взаимодействия при здрави участници или при пациенти с подагра, лезинурад няма клинично значими взаимодействия с НСПВС (напроксен и индометацин) или колхицин.

Теофилин

Съобщава се за инхибиране на метаболизма на теофилин от алопуринол. Механизмът на взаимодействие може да бъде обяснен с участието на ксантин оксидазата в биотрансформацията на теофилина при хора. Нивата на теофилин трябва да се проследяват при пациенти, които са подложени на терапия с Duzallo.

Хлорпропамид

Ако Duzallo, който съдържа активното вещество алопуринол се прилага съпътстващо с хлорпропамид, когато бъбречната функция е лоша, е възможно да има повишен риск от удължено хипоглокемично действие.

Инхибитори и индуктори на CYP2C9

Експозицията на лезинурад се повишава, когато се прилага едновременно с инхибитори на CYP2C9. Флуконазол, който е умерен CYP2C9 инхибитор, повишава AUC (56 %) и C_{max} (38 %), както и количеството непроменен лезинурад, който се екскретира с урината. Амиодарон, който е друг умерен CYP2C9 инхибитор, се очаква също да повлияе фармакокинетиката на лезинурад в подобна степен. Поради това се препоръчва Duzallo да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат умерени инхибитори на CYP2C9. Очаква се експозицията на лезинурад да се понижи, когато се прилага едновременно с индуктори на CYP2C9 (напр. карбамазепин, умерен CYP2C9 индуктор). Когато Duzallo се прилага едновременно с CYP2C9 индуктор, трябва да се следи за понижена ефикасност.

Кумаринови антикоагуланти

При експериментални условия е наблюдавано взаимодействие между алопуринол и кумаринови. Не е ясно клиничното му значение. Трябва да се има предвид евентуално взаимодействие, когато на пациент на лечение с перорален антикоагулант се дава Duzallo. Всички пациенти, които получават кумаринови антикоагуланти, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Алуминиев хидроксид

Възможно е, ако едновременно се приема алуминиев хидроксид, съдържащ алопуринол, лекарствени продукти да имат отслабен ефект. Трябва да има интервал от поне 3 часа между приемите на тези лекарствени продукти при съпътстваща употреба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на лезинурад, а данните от употребата на алопуринол са ограничени при бременни жени.

Проучванията при животни с лезинурад не показват преки или непреки вредни ефекти.

Проучванията с алопуринол не са достатъчни за отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, за предпочитане да се избягва употребата на Duzallo по време на бременност. Пациентите от женски пол с детероден потенциал не трябва да разчитат само на хормонална контрацепция (включително перорални, инжекционни, трансдермални форми и форми за имплантиране), когато приемат Duzallo (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Алопуринол и неговият метаболит оксипуринол се екскретират с кърмата. Duzallo не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектите на лезинурад и алопуринол върху фертилитета при хора не е проучван.

При мъжки и женски плъхове лезинурад липсва ефект върху чифтосването или фертилитета.

Провеждани са репродуктивни проучвания с алопуринол при плъхове и зайци с дози до двадесет пъти над обичайната доза при хора и е достигнато до извода, че няма нарушения на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лезинурад не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като има съобщения за нежелани реакции като сомнолентност, световъртеж и атаксия при пациенти, приемащи алопуринол (вж. точка 4.8), пациентите трябва да са внимателни преди да шофират, да използват машини или да участват в опасни дейности, докато не са достатъчно

уверени, че Duzallo не повлиява неблагоприятно способността им да шофират и използват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на лезинурад 200 mg е оценена в клинични проучвания фаза 3 с комбинирана терапия (включително разширени проучвания). Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение със лезинурад 200 mg са грип, гастроезофагеална рефлуксна болест, главоболие и повишен креатинин в кръвта. Сериозните нежелани реакции бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане и нефролитиаза се наблюдават нечесто (по-малко от 1 случай на 100 пациенти) (вж. Таблица 1). В клиничните проучвания повечето нежелани реакции са леки или умерени по интензитет, и отшумяват при продължаване на терапията с лезинурад. Най-честата нежелана реакция, която е довела до прекъсване на терапията с лезинурад, е повишен креатинин в кръвта (честота 0,8 %).

По отношение на алопуринол, нежеланите реакции могат да варират по честота в зависимост от получената доза и също така когато е даван в комбинация с други лекарствени продукти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани по честота и системено-органен клас. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

В Таблица 1 са изброени нежеланите реакции, установени в клинични проучвания при пациенти, получаващи лезинурад 200 mg веднъж дневно в комбинация с алопуринол и тези нежелани реакции, които доказано са свързани само с алопуринол.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Таблица 1 Нежелани реакции по системно-органен клас и честота

Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации	Грип			Фурункул
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени неопределени (вкл. кисти и полипи)				Ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза*, апластична анемия*, тромбоцитопения*
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност**		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация		Захарен диабет, хиперлипидемия
Психични нарушения				Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие			Кома, парализа, атаксия, невропатия, парестезия, сънливост/сомнолентност, дисгеузия
Нарушения на очите				Катаракта, нарушения на зрението (зрителни увреждания и замъглено зрение), макулопатия
Нарушения на ухото и лабиринта				Вертиго
Сърдечни нарушения				Ангина пекторис, брадикардия
Съдови нарушения				Хипертония

Системо- органична класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Стомашино- чревни нарушения	Гастроезофаг- еална рефлуксна болест	Гадене, повръщане и диария		Повтаряща се хематемеза, стеаторея, стоматит, промяна в честотата на изхожданията
Хепатобилиар- ни нарушения		Отклонения в тестовите за функционални чернодробни показатели	Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив			Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, обрив, свързан с прием на лекарствен продукт, алопеция, промени в цвета на косата
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан				Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност** *, бъбречно увреждане, нефролитиаза	Уролитиаза	Хематурия, азотемия
Нарушения на възпроизводителната система и плодота				Безплодие при мъже, еректилна дисфункция, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Едем, общо неразположение, астения

Системо- органична класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Изследвания	Повишен тироид-стимулиращ хормон в кръвта****, повишен креатинин в кръвта			

- * Получени са много редки съобщения за тромбоцитопения, агранулоцитоза и апластичен анемия в частност при индивиди с увредена бъбречна и/или чернодробна функция
- ** Фотодерматит, реакция на фоточувствителност, алергичен дерматит, пруритус и уртикария.
- *** Включва термините: бъбречна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност и остра бъбречна недостатъчност.
- **** Случаите на повишен тироид-стимулиращ хормон (TSH) при релевантните проучвания не показват повлияване на нивата на свободния T4 или нивата на TSH да са показателни за субклиничен хипотиреоидизъм.

Описание на избрани нежелани реакции

Събития, свързани с бъбреците

Duzallo, който съдържа лезинурад като активно вещество, предизвиква повишение на бъбречната екскреция на пикочна киселина, което може да доведе до преходно повишаване на серумния креатинин, нежелани реакции, свързани с бъбреците и камъни в бъбреците (вж. точка 5.1).

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

В рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания с комбинирана терапия (CLEAR1 и CLEAR2) не са наблюдавани повишена честота на оценени тежки сърдечно-съдови нежелани събития (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)) (вж. точка 5.1).

Свръхчувствителност

Редки случаи на свръхчувствителност (фотодерматит, реакции на фоточувствителност, алергичен дерматит, пруритус и уртикария) са съобщени при лезинурад по време на клиничната проучвания. Нито един от тези случаи не е бил сериозен и не е наложил хоспитализация.

Нарушения на имунната система

Възможно е реакциите на свръхчувствителност да се проявяват като повишена температура, кожни реакции, втрисане и артралгия.

Свръхчувствителност от забавен тип с мултиорганно засягане (известно още като синдром на свръхчувствителност или DRESS) с повишена температура, обриви, васкулит, лимфаденопатия, псевдолимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепатоспленомегалия, отклонения в тестовите за функционални чернодробни показатели и синдром на изчезващите жлъчни пътища (разрушаване и изчезване на интрахепаталните жлъчни пътища) проявяващи се в различни комбинации. Могат да бъдат засегнати също така и други органи (напр. черен дроб, бели дробове, бъбреци, панкреас, миокард и дебело черво). Ако се развият подобни реакции, това е възможно да се случи по всяко време от лечението, приемът на Duzallo трябва да бъде спряна незабавно и завинаги.

Не трябва да се прави опит да се възобновява приемът при пациенти със синдром на свръхчувствителност.

Когато са се развили генерализирани реакции на свръхчувствителност, обикновено са били налице бъбречни и/или чернодробно нарушения, особено ако изходът е бил летален.

Кожни реакции

Кожните реакции са най-честите реакции и могат да се развият по всяко време на лечението. Възможно е да са съпроводени със сърбеж, макулопапуларни, понякога с лющене, понякога с пурпура и по-рядко - ексфолиативни като SJS/TEN. Рискът за SJS и TEN или други тежки реакции на свръхчувствителност е най-висок през първите седмици от лечението. Не трябва да се прави опит да се възобновява приемът при пациенти със SJS/TEN.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Лезинурад

Липсва специфично лечение в случай на предозиране и симптомите на предозиране не са установени.

Алопуринол

На база литературни данни и след поглъщане на една единична доза 20 g алопуринол, симптоми като гадене, повръщане, диария и замаяност са се появили при един пациент. При друг пациент приемът на 22,5 g алопуринол не е довел до нежелани реакции. Не е познат специфичен антидот.

При съмнение за предозиране, пациентът трябва да се лекуват симптоматично и с поддържащо лечение, включително адекватно хидратиране. По специално в случай на едновременно приложение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, са показани мерки за намаляване на абсорбцията или засилване на елиминирането, като хемодиализа (може да се мисли за хемодиализа при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни препарати, препарати, потискащи образуването на пикочна киселина. АТС код: M04AA51

Механизъм на действие

Duzallo съдържа лезинурад и алопуринол, две антихиперурикемични активни вещества с допълващи се механизми на действие.

Лезинурад е селективен инхибитор на реабсорбцията на пикочна киселина, който инхибира транспортера на пикочна киселина URAT1. URAT1 е отговорен за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната пикочна киселина от лумена на бъбречния тубул. Като инхибира URAT1, лезинурад повишава екскрецията на пикочна киселина и така понижава серумната пикочна киселина (сПК). Лезинурад инхибира и OAT4, транспортер на пикочна киселина, свързан с хиперурикемията, индуцирана от диуретици.

Лезинурад, в комбинация с инхибитор на ксантин оксидазата, повишава екскрецията на пикочна киселина и намалява образуването на пикочна киселина, в резултат на което има по-голямо понижение на сПК.

Алопуринол представлява инхибитор на ксантин оксидазата. Алопуринол и основният му метаболит оксипуринол, понижават нивата на пикочната киселина в плазмата и урината чрез инхибиране на ксантин оксидазата - ензимът, който катализира окислението на хипоксантин до ксантин и на ксантин до пикочна киселина. В допълнение към инхибирането на пуриновия катаболизъм, при някои, но не всички пациенти с хиперурикемия, се потиска *de novo* биосинтезата на пурини чрез потискане по механизма на обратната връзка на хипоксантингуанин фосфорибозил трансферазата. Другите метаболити на алопуринол включват алопуринол-рибозид и оксипуринол-7-рибозид.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на лезинурад 200 mg веднъж дневно е проучвана в 2 многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания, при 812 възрастни пациенти (11 % от тези пациенти са в старческа възраст, ≥ 65 години) с хиперурикемия и подагра, в комбинация с алопуринол (CLEAR1 и CLEAR2). Всички проучвания са с продължителност 12 месеца и пациентите са получавали колхицин или с-НБС през първите 5 месеца на лечение с лезинурад за профилактика на подагрозни кризи.

Duzallo при пациенти с неадекватен отговор

CLEAR1 и CLEAR2 включват пациенти с подагра, които са на установена доза алопуринол най-малко 300 mg (или 200 mg при умерено бъбречно увреждане), имат нива на серумна пикочна киселина над 6,5 mg/dl, и съобщават за най-малко 2 подагрозни кризи през предшестващите 12 месеца. В двете проучвания 61 % от пациентите имат леко или умерено бъбречно увреждане и 19 % имат тофи на изходното ниво. Пациентите продължават приема на своята доза алопуринол и са рандомизирани 1:1 да получават лезинурад 200 mg, лезинурад 400 mg или плацебо веднъж дневно.

Първичната крайна точка за ефикасност в CLEAR1 и CLEAR2 е процентът пациенти достигнали таргетното ниво на серумна пикочна киселина под 6 mg/dl към месец 6. В двете проучвания, значимо повече пациенти, лекувани с лезинурад 200 mg в комбинация с алопуринол ≥ 300 mg/ден (≥ 200 mg/ден при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане), достигат таргетното ниво на серумна пикочна киселина под 6 mg/dl към месец 6 и към месец 12, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо в комбинация с алопуринол (вж. Таблица 3).

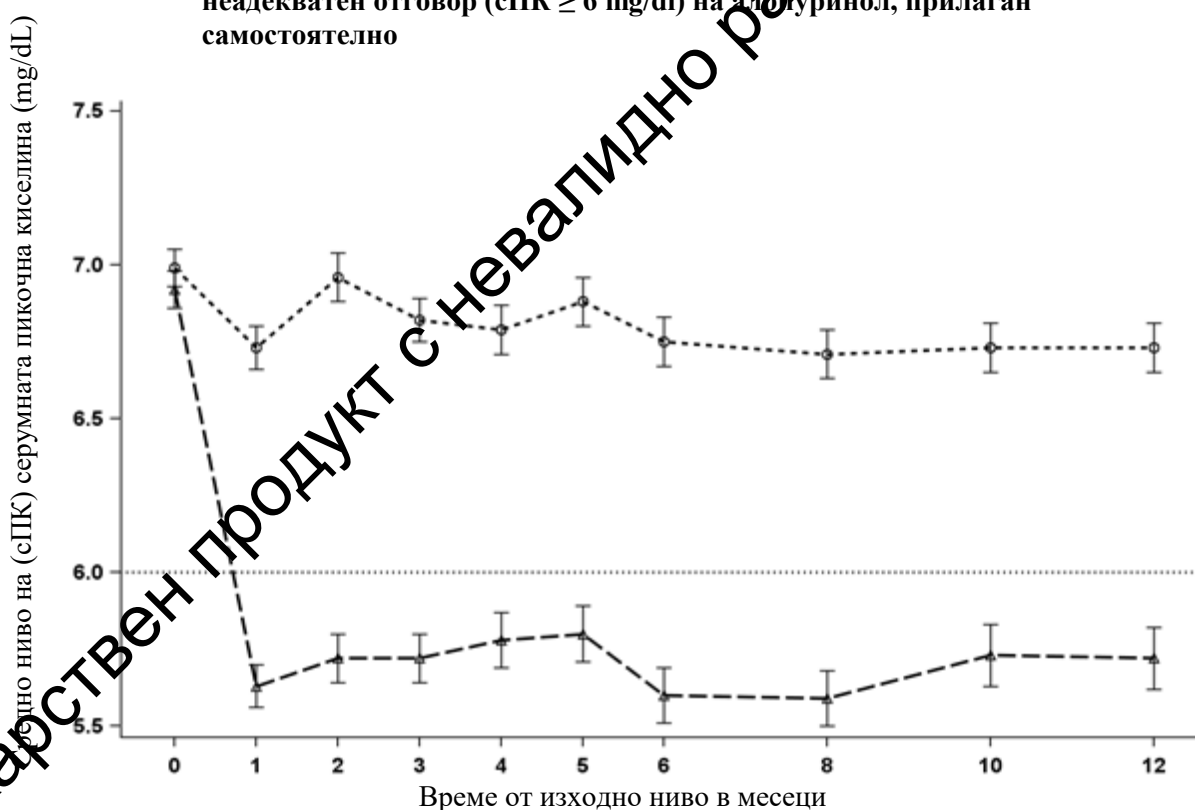
Устойчивостта на отговора се демонстрира с по-големия процент пациенти, лекувани с лезинурад 200 mg в комбинация с алопуринол, които постигат целево ниво на серумната пикочна киселина при всяко посещение, в продължение на 3 последователни месеца (месеци 4, 5 и 6), в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо в комбинация с алопуринол (вж. Таблица 3).

Таблица 3 Процент пациенти, които са постигнали таргетни нива на серумна пикочна киселина (< 6 mg/dl) с лезинурад в комбинация с алопуринол - сборни данни от проучванията CLEAR1 и CLEAR2

	Дял на пациентите, които постигат целево ниво на серумна пикочна киселина (< 6,0 mg/dl) N (%)		Разлика в процентите (95 % CI)
Времева точка	Плацебо + алопуринол N= 407	Лезинурад 200 mg + алопуринол N= 405	Лезинурад 200 mg спрямо плацебо
Месеци 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21; 0,32)
Месец 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
Месец 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

Лезинурад, добавен към алопуринол, понижава средните нива на серумната пикочна киселина, в сравнение с плацебо, като това понижение се задържа дългосрочно при пациентите, които продължават лечението (вж. Фигура 1).

Фигура 1 Средни нива на серумната пикочна киселина в сборни клинични проучвания с лезинурад в комбинация с алопуринол при пациенти с неадекватен отговор (сПК ≥ 6 mg/dl) на алопуринол, прилаган самостоятелно



Групи на лечение: --o-- Плацебо + Алопуринол, --Δ-- Лезинурад 200 mg + алопуринол

Във всяко от проучванията, по-голям процент пациенти, лекувани с лезинурад 200 mg в комбинация с алопуринол, в сравнение с плацебо в комбинация с алопуринол, достигат нива на серумна пикочна киселина под 5 mg/dl към месец 6 (CLEAR1: 29 % спрямо 10 %; CLEAR2: 35 % спрямо 5 %).

Първична крайна точка при пациенти с бъбречно увреждане

В съответствие с общата популация, процентът на пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислен CrCl 30-89 ml/min), които са постигнали таргетни нива на серумна пикочна киселина на месец 6, е 56 % с лезинурад 200 mg, спрямо 29 % при плацебо, когато е добавен към алопуринол в дози в диапазона от 200 mg до 900 mg.

Клинични резултати - подагрозни кризи, изискващи лечение

Честотата на подагрозните кризи, изискващи лечение, е ниска и сравнима с плацебо през последните 6 месеца от рандомизирания проучвания (след преустановяване на профилактиката на подагрозните кризи) с медиана на скоросте нула. В дългосрочните неконтролирани клинични проучвания с продължение, честотата на подагрозните кризи, изискващи лечение, допълнително се е понижила при 60 % от участниците, които са се включили в продължението на проучванията, и са продължили лечението с лезинурад 200 mg в комбинация с алопуринол или фебуксостат за една допълнителна година на лечение.

Клинични резултати - съпътстваща употреба с тиазиди

Трайно понижаване на серумната пикочна киселина е наблюдавано при пациенти, които са получавали тиазидни диуретици в комбинация с алопуринол в плацебо-контролирани клинични проучвания.

Клинични резултати – събития, свързани с бъбреците

В две 12-месечни плацебо-контролирани проучвания на лезинурад в комбинация с алопуринол спрямо самостоятелно приложение на алопуринол (плацебо), повишаване на серумния креатинин между 1,5 и 2 пъти над изходното ниво е настъпило при 4,4 % от пациентите на лечение с лезинурад 200 mg, и при 2,2 % от тези на плацебо. Повишаване на серумния креатинин 2 пъти или повече над изходното ниво е настъпило при 1,5 % от пациентите на лечение с лезинурад 200 mg и при 0 % при плацебо. Това повишаване на серумния креатинин обикновено отзвучава, в повечето случаи без прекъсване на лечението. Нежелани реакции, свързани с бъбреците, се съобщават при пациентите, лекувани с лезинурад 200 mg (4,9 %) в сравнение с плацебо (4,2 %), като водят до прекъсване на лечението при 1,0 % и в двете групи с различно лечение (вж. точка 4.4).

Най-честата нежелана реакция, свързана с бъбреците, е повишаване на креатинина в кръвта (3,7 % при лезинурад 200 mg в сравнение с 2,2 % при плацебо). При пациентите с умерено бъбречно увреждане, честотата на нежелани реакции, свързани с бъбреците, е подобна във всички групи на лечение: Лезинурад 200 mg (13,4 %) и плацебо (12,5 %). Сериозни нежелани реакции, свързани с бъбреците, например остра бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане, се съобщават при пациенти, третирани с плацебо (0,2 %) и липсват такива при пациенти, лекувани с лезинурад 200 mg.

Данните от дългосрочни разширени проучвания на 52-ия месец показват профил на бъбречна безопасност, съответстващ на наблюдавания при плацебо-контролираните проучвания.

Пациенти с анамнеза за камъни в бъбреците са допускани за включване в 12-месечните проучвания на лезинурад в комбинация с алопуринол. В тези проучвания, нежелани реакции на камъни в бъбреците (най-често нефролитиаза) се съобщават при пациентите, лекувани с лезинурад 200 mg (0,5 %) и плацебо (1,2 %).

Клинични резултати - безопасност по отношение на сърдечносъдовата система

В рандомизирания, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания с комбинирана терапия, честотата на оценени тежки сърдечносъдови нежелани събития (MACE; сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда или нефатален инсулт) на 100 пациенто-години е 0,60 (95 % CI 0,15; 2,41) за плацебо и 0,61 (95 % CI 0,15; 2,43) за лезинурад 200 mg, когато се използва в комбинация с алопуринол - CLEAR1 и CLEAR2. Не е установена причинно-следствена връзка с лезинурад.

В същите изпитвания всички пациенти с MACE, лекувани с лезинурад 200 mg, имат анамнеза за сърдечна недостатъчност, инсулт или инфаркт на миокарда. *Post hoc* анализи при подгрупа пациенти с висок сърдечносъдов риск на изходно ниво (дефиниран като преходен исхемичен

пристъп, стенокардия, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, периферно съдово заболяване и/или инсулт) показват, че честотата на MACE е 0/39 при плацебо и 2/43 при лезинурад 200 mg.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с Duzallo във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение и профилактика на хиперурикемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лезинурад

Абсолютната бионаличност на лезинурад е приблизително 100 %. Лезинурад се резорбира бързо след перорално приложение. Приложението на Duzallo с богата на мазнини/висококалорийна диета не повлиява AUC на лезинурад, докато C_{max} спада с 46 %, а T_{max} се повишава от 2 до 4,5 h в сравнение с приложение на гладно.

В клиничните изпитвания лезинурад е прилаган с храна, защото понижаването на серумната пикочна киселина се подобрява след хранене (вж. точка 4.2).

Лезинурад се прилага като 50:50 смес от атропизомери на лезинурад. Съотношението на AUC (0-24) на атропизомер 1 към тази на атропизомер 2 е 44:56, тъй като атропизомер 1 претърпява по-продължителен метаболизъм от атропизомер 2, което води до по-ниска плазмена експозиция на атропизомер 1 в сравнение с атропизомер 2.

Алопуринол

Алопуринол се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт и се съобщава, че има плазмен полуживот около един час.

Приложението на Duzallo с богата на мазнини/висококалорийна диета не е повлияло AUC на алопуринол, докато C_{max} е спаднала с 14 %, а T_{max} е нараснало от 1,25 до 3 h в сравнение с приложение на гладно. AUC и C_{max} на оксипуринол не се влияят от храна.

Разпределение

Лезинурад

Лезинурад се свързва във висока степен с плазмените протеини (над 98 %), предимно с албумин. Свързването с плазмените протеини не се променя значимо при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Средният обем на разпределение на лезинурад в стационарно състояние е приблизително 20 l след интравенозно приложение. Средните съотношения плазма/кръв на лезинурад AUC и C_{max} са приблизително 1,8, което показва, че той не навлиза или не се разпределя в голяма степен в червените кръвни клетки.

Алопуринол

Алопуринол се свързва в пренебрежима степен с плазмените протеини и по тази причина вариациите в свързването с протеините се приема, че не повлияват значимо клирънса. Привидният обем на разпределение на алопуринол е приблизително 1,6 литра/kg, което предполага ъптейк от тъканите в относително голяма степен. Липсват данни за концентрации на алопуринол в тъканите при хора, но е вероятно алопуринол и оксипуринол да са в най-високи концентрации в черния дроб и чревната мукоза, където активността на ксантин оксидазата е висока.

Биотрансформация

Лезинурад

Лезинурад подлежи на оксидативен метаболизъм основно чрез цитохром P450 (CYP) 2C9 до междинния метаболит M3c (не е установен *in vivo*) и след това се метаболизира от микрозомалната епоксид хидролаза (microsomal epoxide hydrolase - mEH) до метаболит M4; CYP1A1, CYP2C19 и CYP3A допринасят само в минимална степен за метаболизма на лезинурад. Атропизомер 1 се метаболизира екстензивно чрез CYP2C9, докато атропизомер 2 се метаболизира минимално чрез CYP2C9 и CYP3A4. Не е известно метаболитите да допринасят за ефекта на понижаване на пикочната киселина на лезинурад.

Алопуринол

Основният метаболит на алопуринол е оксипуринол. Другите метаболити на алопуринол включват алопуринол-рибозид и оксипуринол-7-рибозид.

Елиминиране

Лезинурад

Бъбречният клирънс е 25,6 ml/min (коефициент на вариабилност CV= 56 %). Лезинурад се свързва във висока степен с протеините и бъбречният клирънс е висок (като се сравнява с обичайната скорост на гломерулна филтрация при хора), което показва, че активната секреция играе важна роля при бъбречната екскреция на лезинурад. В рамките на 7 дни след еднократно приложение на изотопно маркиран лезинурад, 63 % от приложената радиоактивна доза се възстановява в урината, а 32 % от приложената радиоактивна доза се възстановява във фекалиите. Повечето от радиоактивността, възстановена в урината (> 60 % от дозата), се появява през първите 24 часа. Непромененият лезинурад в урината е приблизително 30 % от дозата. Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) на лезинурад е приблизително 5 часа след единична доза. Лезинурад не кумулира след многократно приложение.

Алопуринол

Приблизително 20 % от погълнатия алопуринол се екскретира с фекалиите. Елиминирането на алопуринол е основно чрез метаболитна конверсия до оксипуринол от ксантин оксидазата и алдехид оксидазата, като по-малко от 10 % от непромененото активно вещество се екскретира с урината. Алопуринол има плазмен полуживот около 0,5 до 1,5 часа.

Оксипуринол е по-слаб инхибитор на ксантин оксидазата в сравнение с алопуринол, но плазменият полуживот на оксипуринол е доста по-дълъг. Общо взето оценките варират между 13 до 30 часа. По тази причина ефективното инхибиране на ксантин оксидазата се поддържа в продължение на период от 24 часа с единична дневна доза алопуринол. Пациенти с нормална бъбречна функция постепенно ще натрупват оксипуринол, докато се достигне стационарна плазмена концентрация на оксипуринол. Такива пациенти, приемащи 300 mg алопуринол на ден по правило имат плазмени концентрации на оксипуринол 5-10 mg/литър.

Оксипуринол се елиминира непроменен с урината, но има дълъг елиминационен полуживот поради това, че е подложен на тубулна реабсорбция. Стойностите за елиминационния полуживот, които се съобщават са в диапазона от 13,6 часа до 29 часа. Големите различия в тези стойности могат да се свържат с разлики в дизайна на проучванията и/или креатининовия клирънс при пациентите.

Линейност/нелинейност

След многократно приложение на лезинурад веднъж дневно, липсват данни за зависимости от времето промени във фармакокинетичните свойства и пропорционалността на дозата се запазва.

In vitro оценка на взаимодействия

Лезинурад се метаболизира основно чрез CYP2C9 и mEX и в по-малка степен чрез CYP1A1, CYP2C19 и CYP3A. *In vitro* лезинурад е инхибитор на CYP2C8, но не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и mEX. В допълнение, лезинурад е *in vitro* индуктор на CYP2B6 и CYP3A чрез конститутивен андростанов рецептор (constitutive androstane receptor - CAR)/рецептор за прегнан X (pregnane X receptor - PXR). *In vivo* лезинурад не е нито инхибитор, нито индуктор на CYP2C9 и 2C8, но е слаб до умерен индуктор на CYP3A. CYP2B6 не е проучван *in vivo*.

Лезинурад е субстрат на OATP1B1, OAT1, OAT3 и OCT1. *In vitro* лезинурад е инхибитор на OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 и OCT1 при клинично значими плазмени концентрации. Обаче *in vivo* активността на OATP1B1, OAT1, OAT3 и OCT1 не се повлиява от лезинурад. Лезинурад не е *in vitro* инхибитор на Р-гликопротеин, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 и MATE2-K и BSEP.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Лезинурад

При популационния фармакокинетичен анализ на клиничните данни при пациенти с подагра, лекувани в продължение на 12 месеца, се изчислява повишение на експозицията на лезинурад с приблизително 12 %, 31 % и 65 %, съответно при пациентите с леко, умерено и тежка степен бъбречно увреждане, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция.

След приложение на единична доза лезинурад при лица с бъбречно увреждане, в сравнение с лица с нормална бъбречна функция, C_{max} и AUC на лезинурад са съответно, 36 % и 30 % по-високи (200 mg) при пациентите с леко бъбречно увреждане (изчислен CrCl 60 до 89 ml/min), 20 % и 73 % по-високи (200 mg), и 3 % и 50 % по-високи (400 mg) при пациентите с умерено бъбречно увреждане (eCrCl 30 до 59 ml/min), и 3 % по-високи и 113 % по-високи (400 mg) при пациентите с тежка степен бъбречно увреждане (eCrCl < 30 ml/min).

Алопуринол

Клирънсът на алопуринол и оксипуринол са намалени до голяма степен при пациенти с лоша бъбречна функция, което води до по-високи плазмени нива при хронична терапия. Пациенти с бъбречно увреждане, при които стойностите на креатининовия клирънс са между 10 и 20 ml/min, показват плазмени концентрации на оксипуринол около 30 mg/литър след продължително лечение с 300 mg алопуринол на ден. Това е приблизително концентрацията, която би се постигнала с доза 600 mg/ден при пациенти с нормална бъбречна функция. По тази причина се налага намаляване на дозата алопуринол при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

След приложение на единична доза лезинурад 400 mg при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане, C_{max} на лезинурад е сравнима, а AUC на лезинурад е съответно със 7 % и 33 % по-висока, в сравнение с лицата с нормална чернодробна функция. Липсва клиничен опит при пациенти с тежко (Child-Pugh клас C) чернодробно увреждане.

Слаби CYP2C9 метаболизатори

Приблизително половината от пероралната доза лезинурад се очиства чрез CYP2C9 метаболизъм. Ефектът на генотип CYP2C9 върху фармакокинетиката на лезинурад е проучен при 8 здрави участници и 59 пациенти с подагра, след ежедневно приложение на лезинурад в диапазон от 200 mg до 600 mg, при отсъствие или наличие на инхибитор на ксантин оксидазата. При доза 400 mg, в сравнение със силните CYP2C9 метаболизатори (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]), се наблюдават повишени експозиции на лезинурад при умерените CYP2C9 метаболизатори (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], повишение на AUC с приблизително 22 %) и при слабите CYP2C9 метаболизатори (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], повишение на AUC с приблизително 111 %), придружени от по-висока бъбречна екскреция на лезинурад. Индивидуалните стойности, обаче, са изцяло в диапазона, наблюдаван при участниците, които са силни метаболизатори.

Пациентите, за които е известно или се подозира, че са слаби CYP2C9 метаболизатори, външна основа на предишна анамнеза или опит с други субстрати на CYP2C9, трябва да използват Duzallo с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Други специални популации

Външна основа на популационния фармакокинетичен анализ, възрастта, пола, расът и етническата принадлежност нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лезинурад. Външна основа на симулация с фармакокинетични модели, при пациенти с умерено бъбречно увреждане и намалена CYP2C9 активност (едновременно приложение на CYP2C9 инхибитор или слаб метаболизатор на CYP2C9) се предвижда увеличение на AUC с приблизително 200 % в сравнение с тези с нормална бъбречна функция и ненарушена CYP2C9 активност.

Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Малко вероятно е кинетиката на алопуринол да се промени от фактори, различни от тези, свързани с влошаване на бъбречната функция (вж. точка 5.2 Бъбречно увреждане).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лезинурад

Неклиничните данни не показват конкретен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Алопуринол

При проучвания при животни дългосрочната употреба на високи дози алопуринол води до формиране на ксантинови преципитати, което води до промени в пикочните пътища.

In vitro и *in vivo* проучвания, проведени до момента, не показват данни за мутагенен или карциногенен потенциал.

Еднопроучване при мишки, получаващи интраперитонеални дози по 50 или 100 mg/kg в дни 10 и 13 от гестацията, установява аномалии, обаче, в едно подобно проучване при плъхове с дози 120 mg/kg в ден 12 от гестацията не са били наблюдавани аномалии.

Обширни проучвания с високи перорални дози алопуринол при мишки до 100 mg/kg/ден, плъхове - до 200 mg/kg/ден и зайци до 150 mg/kg/ден през дни 8 до 16 от гестацията не са установили тератогенни ефекти

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетка

Хидроксипропилцелулоза
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачен блистер (PVC/PVC/Алуминий).
Опаковки по 10, 30 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Германия
Тел.: + 49-241-569-0

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1300/001
EU/1/18/1300/002
EU/1/18/1300/003
EU/1/18/1300/004
EU/1/18/1300/005
EU/1/18/1300/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ПОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в отношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ за 10, 30 и 100 филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duzallo 200 mg/200 mg филмирани таблетки
алопуринол/лезинурад

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg алопуринол и 200 mg лезинурад

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1300/001	30 филмирани таблетки
EU/1/18/1300/002	100 филмирани таблетки
EU/1/18/1300/005	10 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

duzallo 200 mg/200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duzallo 200 mg/200 mg филмирани таблетки
алопуринол/лезинурад

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ за 10, 30 и 100 филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duzallo 300 mg/200 mg филмирани таблетки
алопуринол/лезинурад

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алопуринол и 200 mg лезинурад.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ОВЕ) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1300/003	30 филмирани таблетки
EU/1/18/1300/004	100 филмирани таблетки
EU/1/18/1300/006	10 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

duzallo 300 mg/200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duzallo 300 mg/200 mg филмирани таблетки
алопуринол/лезинурад

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Duzallo 200 mg/200 mg филмирани таблетки алопуринол/лезинурад (allopurinol/lesinurad)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Duzallo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Duzallo
3. Как да приемате Duzallo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Duzallo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Duzallo и за какво се използва

Duzallo съдържа активните съставки алопуринол и лезинурад. Използва се за лечение на подагра при възрастни пациенти в случай, че терапията само с алопуринол не постига контрол на болестта. Подагра е вид артрит, който е резултат от натрупване на кристали пикочна киселина около ставите. През понижаване на количеството пикочна киселина в кръвта, Duzallo спира този процес на натрупване и може да предпази от допълнително увреждане на ставите.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Duzallo

Не приемайте Duzallo ако:

- сте алергични към алопуринол, лезинурад или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- имате „синдром на туморен разпад” - бързо разграждане на ракови клетки, което може да доведе до високи нива на пикочна киселина
- страдате от синдром на Леш-Нихан – рядка наследствена болест, която започва в детството, при която има твърде много пикочна киселина в кръвта
- бъбреците Ви не функционират добре или имате бъбречно заболяване в терминална фаза (когато бъбреците не функционират достатъчно добре, за да покрият нуждите на организма)
- имате трансплантиран бъбрек
- ако сте на хемодиализа.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Duzallo ако:

- имате или сте имали сърдечна недостатъчност или други сърдечни проблеми
- подагратата Ви се влошава
Възможно е някои пациенти да имат повече подагрозни пристъпи (внезапни или силни болки и отоци по ставите, наричат се още подагрозни кризи), когато започнат да използват Duzallo и по време на първите седмици или месеци от лечението. Ако това се случи, продължавайте приема на Duzallo и говорете с Вашия лекар или фармацевт. Лекарството продължава да действа за намаляване на пикочната киселина. С времето, подагрозните кризи ще възникват по-рядко, ако продължавате да приемате Duzallo, както Ви е казал Вашият лекар. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, за профилактика или лечение на симптомите на подагрозните пристъпи и ще Ви каже колко време да приемате тези допълнителни лекарства.
- имате нарушения на щитовидната жлеза

Обрив и кожни симптоми

Тежки кожни обриви (синдром на свръхчувствителност, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза) са настъпвали при пациенти, приемащи аллопуринол. Обривът може да включва язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и конюнктивит (зачервени и оточни очи). Тези тежки кожни обриви се проявяват често след грипоподобни симптоми като повишена температура, главоболие, болки по тялото. Възможно е обривът да обхване големи части от тялото с поява на мехурчета и лющене на кожата. Тези сериозни кожни реакции е възможно да са по-чести при:

- хора от етническата група Хан от китайски произход, тайвански или корейски произход
- хора, които имат проблеми с бъбреците и приемат това лекарство и диуретик (лекарство за засилване отделянето на урина) едновременно

Ако при Вас се развие обрив или някой от тези кожни симптоми, **спрете приема на това лекарство и се свържете незабавно с Вашия лекар.**

Бъбречни проблеми

Duzallo може да предизвика сериозни бъбречни проблеми (вижте точка 4). Вашият лекар ще проверява колко добре функционират бъбреците Ви преди да започнете приема на Duzallo и по време на лечението с Duzallo. Възможно е Вашият лекар да спре приема на Duzallo, ако кръвните Ви изследвания показват промени в работата на бъбреците Ви или ако имате симптоми на бъбречни проблеми. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да започнете отново лечението с Duzallo, когато състоянието на бъбреците Ви се подобри.

Деца и юноши

Duzallo не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Duzallo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Duzallo може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства могат да повлияят начина на действие на Duzallo.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- ацетилсалицилова киселина – за понижаване на висока температура и облекчаване на болка с дози над 325 mg на ден
- лекарства за лечение на високо кръвно налягане, като АСЕ-инхибитори, таблетки за отводняване (диуретици - лекарства, които засилват отделянето на урина) и блокери на калциевите канали, например амлодипин
- лекарства за лечение на високи нива на холестерола, например симвастатин
- флуконазол - за лечение на гъбични инфекции
- амиодарон - за лечение на проблеми със сърдечния ритъм

- валпроева киселина, валпромид, фенитоин или карбамазепин – за профилактика на припадъци (гърчове), нарушения на настроението и за предотвратяване на мигрена
- бупропион – за лечение на депресия или за спиране на тютюнопушене
- силденафил – за лечение на еректилни проблеми при мъже
- контрацептиви, използвани за предотвратяване на бременност, включително перорални контрацептиви (като „хапчето”), инжекции, пластири и имплантати
- кумаринови антикоагуланти – за профилактика и лечение на тромбообразуване
- антибиотици като ампицилин или амоксицилин
- лекарства за лечение на СПИН/HIV напр. диданозин, ефавиренц
- хлорпропамид, използва за лечение на диабет
- теофилин, използван за лечение на проблеми с дишането
- лекарства, използвани за намаляване на имунния отговор (имуносупресанти) напр. циклоспорин, азатиоприн
- видарабин, използван за лечение на херпес или варицела
- цитостатици (напр. циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкилиращи средства, меркаптопурин), използвани за лечение на рак или релмични болести
- ауминиев хидроксид, използван за лечение на парене и киселини в стомаха (трябва да оставите интервал поне 3 часа между приемите на двете лекарства)

Ако нещо от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Duzallo.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. За предпочитане е да се избягва употребата на Duzallo по време на бременност. Попитайте Вашия лекар за съвет.

Duzallo не се препоръчва по време на кърмене, понеже алопуринол преминава в кърмата.

Възможно е хормоналната контрацепция (включва перорални, инжекционни, трансдермални и форми за имплантиране) да не е надеждна при едновременно приложение на Duzallo. Трябва да се имат предвид алтернативни методи на контрацепция. Попитайте Вашия лекар за съвет.

Шофиране и работа с машини

Възможно е от Duzallo да Ви се доспи или да имате замайване или да сте нестабилни. Не шофирайте и не работете с машини ако имате такова засягане.

Duzallo съдържа лактоза

Таблетките Duzallo съдържат лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

3. Как да приемате Duzallo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.

Изборът на вида таблетки Duzallo според количеството на активното вещество зависи от дозата алопуринол, която вече приемате като отделна(и) таблетка(и) и ще бъде определена от Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви каже ако са необходими допълнителни дози алопуринол.

Duzallo представлява таблетка, която трябва да се приеме през устата. Препоръчителната доза е 1 таблетка веднъж на ден, сутрин.

Не взимайте повече от 1 таблетка на ден.

Глътнете таблетката цяла с вода след сутрешната закуска. Пийте много вода през деня, за да намалите риска от образуване на камъни в бъбреците.

Ако сте приели повече от необходимата доза Duzallo

Ако приемете повече от необходимата доза от това лекарство, говорете незабавно с лекар или идете в най-близката болница. Възможно е да Ви прилошее или да повърнете, да се чувствате замаяни или да имате диария.

Ако сте пропуснали да приемете Duzallo

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Изчакайте и вземете следващата си доза Duzallo на следващата сутрин.

Ако сте спрели приема на Duzallo

Не спирайте приема на Duzallo, без първо да се посъветвате с Вашия лекар, дори ако се чувствате по-добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Бъбречни проблеми

Ако забележите някоя от следните нежелани реакции **спрете приема на Duzallo и веднага се обърнете към лекар**, тъй като те може да са признаци на проблем с бъбреците – може да се нуждаете от спешно лечение.

Признаците може да включват:

Нечести - може да засегнат до 1 на 100 души

- болка в кръста (между ребрата и кръста),
- гадене,
- повръщане,
- промени в уринирането или затруднено уриниране,
- чувство на умора или неразположение, или загуба на апетит.

Свръхчувствителност

Ако имате реакция на свръхчувствителност (алергична реакция), **спрете приема на Duzallo и незабавно се консултирайте с лекар**.

Признаците може да включват:

Нечести - може да засегнат до 1 на 100 души

- изпъкнала се кожа, циреи или възпалени устни и уста;
- много рядко признаците могат да включват внезапен задух, треперене или стягане в гърдите и колапс.

повишена температура, кожен обрив, болки в ставите и промени в кръвните тестове и тестовите за чернодробната функция (възможно е те да са признаци на полиорганно нарушение, свързано с проява на свръхчувствителност)

Редки - може да засегнат до 1 на 1 000 души

- потенциално животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза), появяващи се първоначално като червеникави точки или кръгли петна по тялото, често с централни мехурчета. Други признаци, които трябва да се търсят включват:
 - язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и конюнктивите (зачервени и оточни очи)
 - широко разпространени мехурчета или лющене на кожата

- грипоподобни симптоми

Много редки - може да засегнат до 1 на 10 000 души

- отоци на устните, езика, лицето, гърлото, затруднено преглъщане или дишане или червен надигнат сърбящ обрив/уртикария (ангиоедем)
- Duzallo може да засегне кръвта Ви, което може да доведе до по-лесно възникване на синини, или можете да имате болки в гърлото или други белези на инфекция. Тези ефекти обикновено се проявяват при хора с проблеми с черния дроб или бъбреците (агранулоцитоза).

Други нежелани реакции

Чести - може да засегнат до 1 на 10 души

- повишение на тироид-стимулиращия хормон в кръвта,
- грип,
- главоболие,
- кръвни изследвания, показващи повишен креатинин (което може да е белег за бъбречни проблеми),
- киселини (киселинен рефлукс),
- кожен обрив.

Нечести - може да засегнат до 1 на 100 души

- камъни в бъбреците,
- спиране на нормалната функция на бъбреците,
- кожни реакции, включително зачервяване, сърбеж, наличен обрив (копривна треска) и кожен обрив при излагане на слънчева светлина,
- дехидратация (загуба на твърде много течности от организма),
- гадене или повръщане,
- диария,
- отклонения от нормалните стойности при чернодробните тестове.

Редки - може да засегнат до 1 на 1 000 души

- нарушение на черния дроб (хепатит).

Много редки – могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- болки в гърдите, забавен пулс, високо кръвно налягане или забавен пулс,
- повръщане на кръв (повтаряща се хематемеза), наличие на излишък от мазнини в изпражненията (стеаторея),
- възпаление на лигавиците на устата (стоматит), промяна в честотата на изхожданията (промяна в движенията на червата),
- загуба на коса или промяна на цвета ѝ,
- нарушена реакция на глюкозата (диабет; Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да се измери нивото на захарта в кръвта Ви, за да провери дали това е така),
- висок нива на холестерола в кръвта (хиперлипидемия),
- депресия,
- кома,
- слабост, изтръпване, нестабилност на краката Ви, невъзможност да движите мускулите си (парализа) или загуба на съзнание, невъзможност да контролирате движенията на мускулите си (атаксия),
- усещане за мравучкане, гъделичкане, боцкане или парене по кожата (парестезия),
- главоболие, замаяност, сънливост или нарушения на зрението Ви,
- перде на очите (катаракта),
- промяна във вкуса,
- кръв в урината (хематурия),
- инфертилитет при мъже или еректилна дисфункция,
- уголемяване на гърдите, както при мъже, така и при жени,
- натрупване на течности, които водят до оток особено по глезените,
- болки в мускулите,

- болезнени циреи по кожата,
- увреждане на нервите, което може да доведе до изтръпване, болка и слабост.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Duzallo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистерното фолио след "Годен до:" или "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Duzallo

Активните вещества са алопуринол и лезинурад.
Всяка филмирана таблетка Duzallo 200 mg/200 mg съдържа 200 mg алопуринол и 200 mg лезинурад.

Другите съставки са:

- ядро на таблетката: хидроксипропилцелулоза, микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, кросповидон, магнезиев стеарат
- филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), триацетин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172)

Как изглежда Duzallo и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Duzallo 200 mg/200 mg са бледорозови, продълговати таблетки с гравирани надписи "LES200" и "ALO200" от едната страна.

Таблетките Duzallo 200 mg/200 mg се предлагат в опаковки с блистери по 10, 30 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

Grünenthal Pharma Ltd
4045 Kingswood Road,
Citywest Business Park
IRL – Citywest Co., Dublin
Tel: + 44 (0)870 351 8960
medicalinformationie@grunenthal.com

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Duzallo 300 mg/200 mg филмирани таблетки алопуринол/лезинурад (allopurinol/lesinurad)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Duzallo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Duzallo
3. Как да приемате Duzallo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Duzallo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Duzallo и за какво се използва

Duzallo съдържа активните съставки алопуринол и лезинурад. Използва се за лечение на подагра при възрастни пациенти в случай, че терапията само с алопуринол не постига контрол на болестта. Подагратата е вид артрит, който е резултат от натрупване на кристали пикочна киселина около ставите. Чрез понижаване на количеството пикочна киселина в кръвта, Duzallo спира този процес на натрупване и може да предпази от допълнително увреждане на ставите.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Duzallo

Не приемайте Duzallo ако:

- сте алергични към алопуринол, лезинурад или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- имате „синдром на туморен разпад” - бързо разграждане на ракови клетки, което може да доведе до високи нива на пикочна киселина
- страдате от синдром на Леш-Нихан – рядка наследствена болест, която започва в детството, при която има твърде много пикочна киселина в кръвта
- бъбреците Ви не функционират добре или имате бъбречно заболяване в терминална фаза (когато бъбреците не функционират достатъчно добре, за да покрият нуждите на организма)
- имате трансплантиран бъбрек
- ако сте на хемодиализа.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Duzallo ако:

- имате или сте имали сърдечна недостатъчност или други сърдечни проблеми
- подагратата Ви се влошава
Възможно е някои пациенти да имат повече подагрозни пристъпи (внезапни или силни болки и отоци по ставите, наричат се още подагрозни кризи), когато започнат да използват Duzallo и по време на първите седмици или месеци от лечението. Ако това се случи, продължавайте приема на Duzallo и говорете с Вашия лекар или фармацевт. Лекарството продължава да действа за намаляване на пикочната киселина. С времето, подагрозните кризи ще възникват по-рядко, ако продължавате да приемате Duzallo, както Ви е казал Вашият лекар. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, за профилактика или лечение на симптомите на подагрозните пристъпи и ще Ви каже колко време да приемате тези допълнителни лекарства.
- имате нарушения на щитовидната жлеза

Обрив и кожни симптоми

Тежки кожни обриви (синдром на свръхчувствителност, синдром на Стивънс-Жонсън, токсична епидермална некролиза) са настъпвали при пациенти, приемащи алопуринол. Обривът може да включва язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и конюнктивит (зачервени и оточни очи). Тези тежки кожни обриви се проявяват често след грипозни симптоми като повишена температура, главоболие, болки по тялото. Възможно е обривът да обхваща големи части от тялото с поява на мехурчета и лющене на кожата. Тези сериозни кожни реакции е възможно да са по-чести при:

- хора от етническата група Хан от китайски произход, тайвански или корейски произход
- хора, които имат проблеми с бъбреците си и приемат това лекарство и диуретик (лекарство за засилване отделянето на урина) едновременно

Ако при Вас се развие обрив или някой от тези кожни симптоми, **спрете приема на това лекарство и се свържете незабавно с Вашия лекар.**

Бъбречни проблеми

Duzallo може да предизвика сериозни бъбречни проблеми (вижте точка 4). Вашият лекар ще проверява колко добре функционират бъбреците Ви функционират добре преди да започнете приема на Duzallo и по време на лечението с Duzallo. Възможно е Вашият лекар да спре приема на Duzallo, ако кръвните Ви изследвания показват промени в работата на бъбреците Ви или ако имате симптоми на бъбречни проблеми. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да започнете отново лечението с Duzallo, когато състоянието на бъбреците Ви се подобри.

Деца и юноши

Duzallo не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Duzallo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Duzallo може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства могат да повлияят начина на действие на Duzallo.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- ацетилсалицилова киселина – за понижаване на висока температура и облекчаване на болка с дози над 325 mg на ден
- лекарства за лечение на високо кръвно налягане, като АСЕ-инхибитори, таблетки за отводняване (диуретици - лекарства, които засилват отделянето на урина) и блокери на калциевите канали, например амлодипин
- лекарства за лечение на високи нива на холестерола, например симвастатин
- флуконазол - за лечение на гъбични инфекции
- амиодарон - за лечение на проблеми със сърдечния ритъм

- валпроева киселина, валпромид, фенитоин или карбамазепин – за профилактика на припадъци (гърчове), нарушения на настроението и за предотвратяване на мигрена
- бупропион – за лечение на депресия или за спиране на тютюнопушене
- силденафил – за лечение на еректилни проблеми при мъже
- контрацептиви, използвани за предотвратяване на бременност, включително перорални контрацептиви (като „хапчето”), инжекции, пластири и имплантати
- кумаринови антикоагуланти – за профилактика и лечение на тромбообразуване
- антибиотици като ампицилин или амоксицилин
- лекарства за лечение на СПИН/HIV напр. диданозин, ефавиренц
- хлорпропамид, използва за лечение на диабет
- теофилин, използван за лечение на проблеми с дишането
- лекарства, използвани за намаляване на имунния отговор (имуносупресанти) напр. циклоспорин, азатиоприн
- видарабин, използван за лечение на херпес или варицела
- цитостатици (напр. циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкилиращи средства, меркаптопурин), използвани за лечение на рак или релмични болести
- ауминиев хидроксид, използван за лечение на парене и киселини в стомаха (трябва да оставите интервал поне 3 часа между приемите на двете лекарства)

Ако нещо от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Duzallo.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. За предпочитане е да се избягва употребата на Duzallo по време на бременност. Попитайте Вашия лекар за съвет.

Duzallo не се препоръчва по време на кърмене, понеже алопуринол преминава в кърмата.

Възможно е хормоналната контрацепция (включва перорални, инжекционни, трансдермални и форми за имплантиране) да не е надеждна при едновременно приложение на Duzallo. Трябва да се имат предвид алтернативни методи на контрацепция. Попитайте Вашия лекар за съвет.

Шофиране и работа с машини

Възможно е от Duzallo да Ви се доспи или да имате замайване или да сте нестабилни. Не шофирайте и не работете с машини ако имате такова засягане.

Duzallo съдържа лактоза

Таблетките Duzallo съдържат лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

3. Как да приемате Duzallo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.

Изборът на вида таблетка Duzallo според количеството на активното вещество зависи от дозата алопуринол, която вече приемате като отделна(и) таблетка(и) и ще бъде определена от Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви каже ако са необходими допълнителни дози алопуринол.

Duzallo представлява таблетка, която трябва да се приеме през устата. Препоръчителната доза е 1 таблетка веднъж на ден, сутрин.

Не взимайте повече от 1 таблетка на ден.

Глътнете таблетката цяла с вода и след сутрешната закуска. Пийте много вода през деня, за да намалите риска от образуване на камъни в бъбреците.

Ако сте приели повече от необходимата доза Duzallo

Ако приемете повече от необходимата доза от това лекарство, говорете незабавно с лекар или идете в най-близката болница. Възможно е да Ви прилошее или да повърнете, да се чувствате замаяни или да имате диария.

Ако сте пропуснали да приемете Duzallo

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Изчакайте и вземете следващата си доза Duzallo на следващата сутрин.

Ако сте спрели приема на Duzallo

Не спирайте приема на Duzallo, без първо да се посъветвате с Вашия лекар, дори ако се чувствате по-добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Бъбречни проблеми

Ако забележите някоя от следните нежелани реакции **спрете приема на Duzallo и веднага се обърнете към лекар**, тъй като те може да са признаци на проблем с бъбреците – може да се нуждаете от спешно лечение.

Признаците може да включват:

Нечести - може да засегнат до 1 на 100 души

- болка в кръста (между ребрата и кръста),
- гадене,
- повръщане,
- промени в уринирането или затруднено уриниране,
- чувство на умора или неразположение, или загуба на апетит.

Свръхчувствителност

Ако имате реакция на свръхчувствителност (алергична реакция), **спрете приема на Duzallo и незабавно се консултирайте с лекар**.

Признаците може да включват:

Нечести - може да засегнат до 1 на 100 души

- изпъкнала се кожа, циреи или възпалени устни и уста;
- много рядко признаците могат да включват внезапен задух, треперене или стягане в гърдите и колапс.

повишена температура, кожен обрив, болки в ставите и промени в кръвните тестове и тестовите за чернодробната функция (възможно е те да са признаци на полиорганно нарушение, свързано с проява на свръхчувствителност)

Редки - може да засегнат до 1 на 1 000 души

- потенциално животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза), появяващи се първоначално като червеникави точки или кръгли петна по тялото, често с централни мехурчета. Други признаци, които трябва да се търсят включват:
 - язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и конюнктивите (зачервени и оточни очи)
 - разпространени мехурчета или лющене на големи участъци от кожата

- грипоподобни симптоми

Много редки - може да засегнат до 1 на 10 000 души

- отоци на устните, езика, лицето, гърлото, затруднено преглъщане или дишане или червен надигнат сърбящ обрив/уртикария (ангиоедем)
- Duzallo може да предизвика кръвта Ви, което може да доведе до по-лесно възникване на синини, или можете да имате болки в гърлото или други белези на инфекция. Тези ефекти обикновено се проявяват при някои проблеми с черния дроб или бъбреците (агранулоцитоза).

Други нежелани реакции

Чести - може да засегнат до 1 на 10 души

- повишение на тироид-стимулиращия хормон в кръвта,
- грип,
- главоболие,
- кръвни изследвания, показващи повишен креатинин (което може да е белег за бъбречни проблеми),
- киселини (киселинен рефлукс),
- кожен обрив.

Нечести - може да засегнат до 1 на 100 души

- камъни в бъбреците,
- спиране на нормалната функция на бъбреците,
- кожни реакции, включително зачервяване, сърбеж, наличен обрив (копривна треска) и кожен обрив при излагане на слънчева светлина,
- дехидратация (загуба на твърде много течности от организма),
- гадене или повръщане,
- диария,
- отклонения от нормалните стойности при по-подробните тестове.

Редки - може да засегнат до 1 на 1 000 души

- нарушение на черния дроб (хепатит).

Много редки – могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- болки в гърдите, забавен пулс, високо кръвно налягане или забавен пулс,
- повръщане на кръв (повтаряща се хематемеза), наличие на излишък от мазнини в изпражненията (стеаторея),
- възпаление на лигавиците на устата (стоматит), промяна в честотата на изхожданията (промяна в движенията на червата),
- загуба на коса или промяна на цвета ѝ,
- нарушена регулация на глюкозата (диабет; Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да се измери нивото на захарта в кръвта Ви, за да провери дали това е така),
- висок ниво на холестерола в кръвта (хиперлипидемия),
- депресия,
- кома,
- слабост, изтръпване, нестабилност на краката Ви, невъзможност да движите мускулите си (парализа) или загуба на съзнание, невъзможност да контролирате движенията на мускулите си (атаксия),
- усещане за мравучкане, гъделичкане, боцкане или парене по кожата (парестезия),
- главоболие, замаяност, сънливост или нарушения на зрението Ви,
- перде на очите (катаракта),
- промяна във вкуса,
- кръв в урината (хематурия),
- инфертилитет при мъже или еректилна дисфункция,
- уголемяване на гърдите, както при мъже, така и при жени,
- натрупване на течности, които водят до оток особено по глезените,
- болки в мускулите,

- болезнени циреи по кожата,
- увреждане на нервите, което може да доведе до изтръпване, болка и слабост.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Duzallo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистерното фолио след “Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Duzallo

Активните вещества са алопуринол и лезинурад.
Всяка филмирана таблетка Duzallo 300 mg/200 mg съдържа 300 mg алопуринол и 200 mg лезинурад.

Другите съставки са:

- ядро на таблетката: хидроксипропилцелулоза, микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, кросповидон, магнезиев стеарат
- филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), триацетин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172)

Как изглежда Duzallo и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Duzallo 300 mg/200 mg са оранжеви и леко кафеникави продълговати таблетки с гравирани надписи “LES200” и “ALO300” от едната страна.

Таблетките Duzallo 300 mg/200 mg се предлагат в опаковки с блистери по 10, 30 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

Grünenthal Pharma Ltd
4045 Kingswood Road,
Citywest Business Park
IRL – Citywest Co., Dublin
Tel: + 44 (0)870 351 8960
medicalinformationie@grunenthal.com

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.