PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duzallo 200 mg / 200 mg potahované tablety

Duzallo 300 mg / 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Duzallo 200 mg / 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje allopurinolum 200 mg a lesinuradum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 102,6 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Duzallo 300 mg / 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje allopurinolum 300 mg a lesinuradum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 128,3 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Duzallo 200 mg / 200 mg potahované tablety

Bledě růžové podlouhlé potahované tablety velikosti 7 × 17 mm.
Na jedné straně potahovaných tablet je vyraženo „LES200“ a „ALO200“.

Duzallo 300 mg / 200 mg potahované tablety

Oranžové a lehce nahnědlé podlouhlé potahované tablety velikosti 8 × 19 mm.
Na jedné straně potahovaných tablet je vyraženo „LES200“ a „ALO300“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Duzallo je indikován k léčbě hyperurikemie u dospělých pacientů se dnou, u nichž nebylo dosaženo cílových hodnot kyseliny močové v séru odpovídající dávkou samotného alopurinolu.

Léčivý přípravek již není registrován

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Titrace dávky alopurinolu na odpovídající dávku se musí provést před převedením pacienta na přípravek Duzallo.

Volba velikosti dávky přípravku Duzallo závisí na dávce alopurinolu užívané ve formě samostatné tablety (tablet).
Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Duzallo (200 mg / 200 mg nebo 300 mg / 200 mg) jednou denně. To je současně též maximální denní dávka přípravku Duzallo (viz bod 4.4).

Pacienty, kteří jsou aktuálně léčeni vyššími dávkami alopurinolu než 300 mg, lze převést na Duzallo 200 mg / 200 mg nebo Duzallo 300 mg / 200 mg s tím, že jim je třeba podávat dodatečné dávky alopurinolu k dosažení celkové dávky alopurinolu užívané před přechodem na Duzallo.

Pacienti mají být poučeni, že je nutné dodržovat pitný režim.

Pacienti mají být poučeni, že nedodržování těchto opatření může zvýšit riziko ledvinových příhod (viz bod 4.4).
Cílová hodnota kyseliny močové v séru je nižší než 6 mg/100 ml (360 µmol/l). U pacientů s tofy nebo přetrvávajícími symptomy onemocnění je cílová hodnota menší než 5 mg/100 ml (300 µmol/l). Po 4 týdnech lze testovat dosažení cílové hodnoty kyseliny močové v séru a zvážit úpravu léčby k jejímu dosažení. Je třeba zvážit profylaxi záchvatů dny (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)
Úprava dávky v závislosti na věku není nutná (viz bod 5.2); avšak u starších pacientů je pravděpodobnější snížení funkce ledvin (viz doporučené dávkování u poruchy funkce ledvin). Zkušenosti u velmi starých pacientů (≥ 75 let) jsou omezené.

Porucha funkce ledvin
Přípravek Duzallo je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min), u pacientů v konečné fázi renálního onemocnění, u pacientů na dialýze nebo u pacientů po transplantaci ledvin (viz body 4.3 a 4.4). Na základě svého mechanismu účinku nemusí být u těchto pacientů lesinurad účinný (viz bod 5.1). Přípravek Duzallo je třeba používat opatrně u pacientů s CrCL 30 až méně než 45 ml/min (zkušenosti s přípravkem Duzallo u pacientů s odhadovanou CrCL (eCrCL) menší než 45 ml/min jsou omezené).

Porucha funkce jater
U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Použití přípravku Duzallo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno, a proto nelze pro přípravek Duzallo poskytnout doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Duzallo u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.
Přípravek Duzallo se užívá ráno s jídlem a zapíjí se vodou.

Léčivý přípravek již není registrován

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Syndrom nádorového rozpadu nebo Leschův-Nyhanův syndrom.

Těžké poškození funkce ledvin (CrCL menší než 30 ml/min), konečné stádium renálního onemocnění, pacienti po transplantaci ledvin nebo pacienti na dialýze (viz bod 4.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární onemocnění v anamnéze

Přípravek Duzallo se nedoporučuje podávat pacientům s nestabilní anginou pectoris, srdečním selháním třídy III nebo IV podle New York Heart Association (NYHA), nekontrolovanou hypertenzí nebo po nedávném infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, nebo s hlubokou žilní trombózou v posledních 12 měsících, protože pro lesinurad neexistuje dostatek údajů. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním ve stabilizovaném stavu se má poměr prospěch/riziko u každého pacienta hodnotit průběžně s ohledem na prospěch ze snížení hladiny urátů ve srovnání s potenciálním zvýšením kardiovaskulárního rizika (viz bod 4.8).

Renální příhody

Léčba lesinuradem 200 mg v kombinaci s alopurinolem byla spojena se zvýšeným výskytem zvýšených hladin sérového kreatininu, který má vztah ke zvýšenému vylučování kyseliny močové ledvinami. Po zahájení léčby přípravkem Duzallo se mohou objevit nežádoucí účinky spojené s funkcí ledvin (viz bod 4.8).

Funkci ledvin je třeba zkontrolovat před zahájením léčby přípravkem Duzallo a poté pravidelně sledovat (např. 4 x ročně) na základě klinických aspektů, jako např. základní funkce ledvin, objemové ztráty, souběžných onemocnění nebo souběžné medikace. Pacienti s koncentracemi kreatininu v séru vyššími než 1,5násobek výchozí hodnoty se mají pečlivě monitorovat. Léčba přípravkem Duzallo se musí přerušit, pokud se sérový kreatinin zvýší na více než 2násobek výchozí hodnoty nebo pokud absolutní hodnota kreatininu překročí 4,0 mg/100 ml. Léčba u pacientů, kteří hlásí příznaky, které mohou indikovat akutní nefropatii navozenou kyselinou močovou a zahrnují bolesti v boku, nauzeu nebo zvracení, se má přerušit a urychleně je třeba změřit hodnotu sérového kreatininu. Přípravek Duzallo se nesmí znovu nasadit bez vysvětlení jiných příčin pro abnormální hladinu sérového kreatininu.

Vliv genotypu CYP2C9

Pacienty, o kterých je známo, že jsou pomalí metabolizátoři CYP2C9, je třeba léčit opatrně, protože se může zvýšit potenciální riziko renálních nežádoucích účinků lesinuradu (viz body 4.8 a 5.2).

Syndrom hypersenzitivity, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)

Reakce přecitlivělosti na alopurinol se mohou projevit mnoha různými způsoby, kromě jiného makulopapulózním exantémem, syndromem přecitlivělosti (též označovaný jako DRESS) a SJS/TEN. U pacientů se syndromem hypersenzitivity a SJS/TEN se přípravek nesmí znovu nasazovat. Ke zvládnutí hypersenzitivních kožních reakcí mohou přispět kortikosteroidy.

Přípravek Duzallo a všechny dodatečné dávky alopurinolu je třeba okamžitě vysadit při prvním výskytu alopurinolem indukované vyrážky na kůži nebo jiných známek, které mohou indikovat alergickou reakci, a podle potřeby poskytnout další lékařskou péči.

Léčivý přípravek již není registrován

Hypersenzitivní reakce na alopurinol mohou být zvýšeny u pacientů se sníženou funkcí ledvin, kterým jsou souběžně podávána diuretika (zejména thiazidy) a přípravek Duzallo (viz body 4.5 a 4.8).

Alela HLA-B*5801

Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B*5801 je spojen s rizikem rozvoje syndromu hypersenzitivity a SJS/TEN souvisejících s alopurinolem. Frekvence výskytu alely HLA-B*5801 se značně liší u různých etnických skupin: u čínské populace (národnost Chan) je výskyt až 20 %, u thajské populace 8–15 %, u korejské populace kolem 12 % a u japonské a evropské populace 1–2 %. Před zahájením léčby alopurinolem je třeba zvážit screening na přítomnost alely HLA-B*5801 u pacientů z podskupin se známou vysokou prevalencí této alely. Chronické onemocnění ledvin může dále zvýšit riziko u těchto pacientů. Není-li genotypizace HLA-B*5801 u pacientů čínské národnosti Chan, thajského nebo korejského původu dostupná, je třeba před zahájením terapie přínosy léčby pečlivě vyhodnotit a zvážit, zda převáží možná vyšší rizika. Používání genotypizace není zavedeným postupem u jiných populací pacientů. Pokud je však známo, že pacient je nositelem alely HLA-B*5801, zvlášť pokud je čínské národnosti Chan, thajského nebo korejského původu, nemá se léčba alopurinolem zahájit, pokud existují jiné vhodné terapeutické možnosti a pokud očekávaný přínos léčby nepřevýší její rizika. Je třeba zvlášť bedlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersenzitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned ukončit léčbu, pokud se objeví první symptomy.

SJS/TEN se může přesto vyskytnout u pacientů, u nichž byla zjištěna negativita HLA-B*5801, bez ohledu na jejich etnický původ.

Akutní záchvaty dny (vzplanutí dny)

Po zahájení léčby přípravkem Duzallo může docházet ke vzplanutím dny. Je to důsledek poklesu hladiny kyseliny močové v séru, což vede k uvolnění urátu z tkáňových depozit. Je třeba zvážit profylaxi exacerbace dny (viz bod 4.2).
V důsledku vzplanutí dny není nutné přerušovat léčbu přípravkem Duzallo. Vzplanutí dny se má řešit souběžně tak, jak je vhodné pro konkrétního pacienta. Soustavná léčba přípravkem Duzallo snižuje frekvenci vzplanutí dny.

Zaklínění ledvinových kamenů z kyseliny močové

Odpovídající léčba alopurinolem povede k rozpuštění velkých kamenů z kyseliny močové v ledvinné pánvičce s velice malou možností zaklínění v močovodu.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů dlouhodobě léčených alopurinolem (5,8 %) v dlouhodobé otevřené prodloužené studii byly pozorovány zvýšené hladiny TSH (> 5,5 μIU/ml). Při podávání alopurinolu pacientům se změněnou funkcí štítné žlázy je nutná opatrnost.

Klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky

Substráty CYP3A
Lesinurad je mírným až středně silným induktorem CYP3A (viz bod 4.5). Indukční vliv lesinuradu je třeba očekávat po 2 až 3 týdnech kontinuálního souběžného podávání přípravku Duzallo. Doporučuje se další monitorování lipidů a krevního tlaku u pacientů, kteří užívají citlivé substráty CYP3A, jako jsou hypolipidemika (např. lovastatin nebo simvastatin) nebo antihypertenziva (např. amlodipin, felodipin nebo nisoldipin), protože jejich účinnost může být snížena (viz bod 4.5).

Léčivý přípravek již není registrován

Hormonální antikoncepce
Hormonální antikoncepce, včetně perorální, injekční, transdermální a implantovatelné, nemusí být při souběžném podávání přípravku Duzallo spolehlivá. Ženy v reprodukčním věku užívající přípravek Duzallo musí používat další metody antikoncepce a nesmí spoléhat pouze na hormonální antikoncepci (viz body 4.5 a 4.6).

Intolerance laktózy

Přípravek Duzallo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučuje se souběžné použití s níže uvedenými léčivy:

Salicyláty a neselektivní urikosurika, jako např. probenecid
Salicyláty v dávkách vyšších než 325 mg denně mohou snižovat účinek lesinuradu na snížení hladiny kyseliny močové v séru a nemají se podávat souběžně s přípravkem Duzallo. Pro dávky salicylátů 325 mg denně nebo nižší nejsou žádná omezení (tj. protektivní kardiovaskulární podávání).
V placebem kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s alopurinolem nebo febuxostatem bylo u pacientů, kterým byla podávána nízká dávka kyseliny acetylsalicylové, pozorováno konzistentní snižování hladiny kyseliny močové v séru.
Oxypurinol, hlavní metabolit alopurinolu, který je sám terapeuticky účinný, je vylučován ledvinami podobně jako urát.
Léčivé přípravky se známým neselektivním urikosurickým účinkem, jako např. probenecid nebo velké dávky salicylátů, proto mohou urychlit vylučování oxypurinolu. Tím se může snížit léčebný účinek přípravku Duzallo, který obsahuje léčivou látku alopurinol. Význam toho procesu je však třeba vyhodnotit v každém jednotlivém případě.

Ampicilin/amoxicilin
U pacientů, kterým je souběžně s alopurinolem podáván ampicilin nebo amoxicilin, bylo v porovnání s pacienty, kteří neužívají oba léčivé přípravky, hlášeno zvýšení četnosti vyrážek na kůži. Příčina hlášené souvislosti nebyla stanovena. Doporučuje se však, aby se u pacientů, kteří užívají přípravek Duzallo, který obsahuje alopurinol jako léčivou látku, používaly alternativní volby k ampicilinu nebo amoxicilinu, pokud jsou k dispozici.

Didanosin
U zdravých dobrovolníků a pacientů s HIV, kteří užívali didanosin, se při souběžné léčbě alopurinolem (300 mg denně) přibližně zdvojnásobily plazmatické hodnoty maximální koncentrace didanosinu v plazmě (C_{max}) a plocha pod křivkou (AUC), aniž by byl ovlivněn terminální poločas. Souběžné podávání těchto dvou léčivých látek se obecně nedoporučuje. Pokud se souběžnému použití nelze vyhnout, může být třeba snížit dávku didanosinu a pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Inhibitory epoxidhydrolázy (např. kyselina valproová, valpromid)
Inhibitory mikrozomální epoxidhydrolázy (mEH) (např. kyselina valproová, valpromid) mohou interferovat s metabolismem lesinuradu. Duzallo se nemá podávat s inhibitory mEH.

Souběžné použití, které je třeba zohlednit:

Diuretika
Při podávání alopurinolu s diuretiky, obzvláště thiazidy, bylo hlášeno zvýšené riziko hypersenzitivity, zejména při poruše funkce ledvin (viz bod 4.4 a bod 5.1).

Léčivý přípravek již není registrován

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)
Souběžné používání alopurinolu a inhibitorů ACE může vést ke zvýšenému riziku hypersenzitivity, zejména při již dříve existující poruše funkce ledvin.

6-merkaptopurin a azathioprin
Koncentrace 6-merkaptopurinu a azathioprinu v séru mohou dosáhnout toxických úrovní, pokud není přikročeno ke snížení dávky. Pacienti užívající přípravek Duzallo, který obsahuje léčivou látku alopurinol a 6-merkaptopurin nebo azathioprin, musí svou dávku snížit na 25 % zamýšlené dávky 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu. U pacientů musí být pečlivě sledována terapeutická odpověď a příznaky toxicity.

Cytostatika
Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosfamidu, doxorubicinu, bleomycinu, prokarbazinu, alkylačních činidel) dochází ke krevním dyskraziím častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně.
Proto má být v pravidelných intervalech monitorován krevní obraz.

Vidarabin (adenin arabinosid)
Důkazy naznačují, že plazmatický poločas adenin arabinosidu se zvyšuje při přítomnosti alopurinolu, a proto pokud jsou tyto dvě léčivé látky podávány souběžně, je třeba zvlášť pečlivě sledovat známky zvýšených toxických účinků.

Substráty CYP3A
Slabá až středně silná indukce CYP3A lesinuradem může snižovat plazmatickou expozici souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty CYP3A. V interakčních studiích provedených u zdravých jedinců s lesinuradem a substráty CYP3A lesinurad snížil plazmatické koncentrace sildenafilu a amlodipinu. Inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou citlivými substráty CYP3A, mohou interagovat s lesinuradem. V pivotálních klinických studiích vyžadoval vyšší podíl pacientů užívajících hypolipidemika nebo antihypertenziva, které jsou substráty CYP3A, změnu souběžné léčby, pokud byli léčeni lesinuradem 200 mg v kombinaci s inhibitorem xantin oxidázy, ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo v kombinaci s inhibitorem xantin oxidázy (35 % vůči 28 %). Má se myslet na možnost snížené účinnosti souběžné léčby substráty CYP3A a má se sledovat účinnost této léčby (např. krevní tlak a hladina cholesterolu) (viz bod 4.4).

Cyklosporin
Alopurinol může při souběžném podávání zvyšovat plazmatickou koncentraci cyklosporinu. Je třeba zvážit možnost zvýšeného výskytu nežádoucích účinků specifických pro cyklosporin. Tento účinek může snížit nebo nakonec i vyrátit mírná až středně silná indukce CYP3A souběžně podávaným lesinuradem. Nejsou však k dispozici žádné údaje.
U pacientů po transplantacích je nutné často stanovovat hladiny cyklosporinu a v případě potřeby upravovat dávkování, zejména při nasazení a vysazení přípravku Duzallo.

Hormonální antikoncepce
Lesinurad je mírným až středně silným induktorem CYP3A, a proto může snižovat plazmatické koncentrace některých hormonálních antikoncepčních přípravků, a tak snižovat účinnost antikoncepce (viz body 4.4 a 4.6).

Substráty CYP2B6
Na základě údajů *in vitro* může být lesinurad slabým induktorem CYP2B6, ale tato interakce nebyla studována v klinických podmínkách. Z tohoto důvodu se doporučuje, aby se u pacientů monitorovala snížená účinnost substrátů CYP2B6 (např. bupropion, efavirenz), pokud jsou podávány souběžně s lesinuradem.
Ze studií lékových interakcí u zdravých jedinců nebo pacientů se dnou vyplývá, že lesinurad nemá klinicky významné interakce s NSA (naproxen a indometacin) ani kolchicinem.

Léčivý přípravek již není registrován

Teofylin
Byla hlášena inhibice metabolismu teofylinu alopurinolem. Mechanismus této interakce lze vysvětlit účastí xantin oxidázy na biotransformaci teofylinu u člověka. U pacientů léčených přípravkem Duzallo je třeba sledovat hladinu teofylinu.

Chlorpropamid
Pokud se přípravek Duzallo, který obsahuje léčivou látku alopurinol, podává souběžně s chlorpropamidem pacientům s nedostatečnou funkcí ledvin, může se zvýšit riziko prodloužené hypoglykemické aktivity.

Inhibitory a induktory CYP2C9
Expozice lesinuradu se zvyšuje, pokud je podáván současně s inhibitory CYP2C9. Flukonazol, středně silný inhibitor CYP2C9, zvyšoval AUC (56 %) a C_{max} (38 %) lesinuradu i množství nezměněného lesinuradu vyloučeného močí. Další středně silné inhibitory CYP2C9, např. amiodaron, mohou ovlivňovat farmakokinetiku lesinuradu podobným způsobem. Přípravek Duzallo se proto má používat obezřetně u pacientů užívajících středně silné inhibitory CYP2C9. Očekává se, že expozice lesinuradu bude snížena, pokud se podává souběžně s induktory CYP2C9 (např. karbamazepin, středně silný induktor CYP2C9). Pokud se přípravek Duzallo podává souběžně s induktory CYP2C9, monitorujte, zda nedochází ke snížení účinnosti.

Kumarinová antikoagulancia
V pokusných podmínkách byla pozorována interakce mezi alopurinolem a kumariny. Klinický význam není jasný. Pokud je pacientovi na perorálních antikoagulanciích podán přípravek Duzallo, je třeba mít na paměti možnou interakci. Všechny pacienty užívající kumarinová antikoagulancia je třeba pečlivě monitorovat.

Hydroxid hlinitý
Souběžné podávání alopurinolu a hydroxidu hlinitého může snižovat účinek alopurinolu. Mezi užitím obou léčivých přípravků má být interval nejméně 3 hodiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lesinuradu těhotným ženám nejsou k dispozici a údaje o podávání alopurinolu těhotným ženám jsou omezené.
Studie s lesinuradem na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky.
Studie reprodukční toxicity s alopurinolem jsou nedostatečné (viz bod 5.3).
Podávání přípravku Duzallo v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Ženy ve fertilním věku užívající přípravek Duzallo se nesmí spoléhat pouze na hormonální antikoncepci (včetně perorální, injekční, transdermální a implantovatelné formy) (viz body 4.4 a 4.5).

Kojení

Alopurinol a jeho metabolit oxypurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. Přípravek Duzallo se nedoporučuje užívat v období kojení.

Fertilita

Vliv lesinuradu a alopurinolu na fertilitu u lidí nebyl studován.
U samců a samic potkanů nebyl prokázán žádný vliv lesinuradu na páření ani fertilitu.
Reprodukční studie s alopurinolem byly provedeny u potkanů a králíků při dávkách až do dvacetinásobku obvyklé humánní dávky se závěrem, že nedošlo k žádnému narušení fertility.

Léčivý přípravek již není registrován

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lesinurad nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Avšak vzhledem k tomu, že u pacientů užívajících alopurinol byly hlášeny nežádoucí účinky, jako například somnolence, vertigo a ataxie (viz bod 4.8), pacienti musejí být opatrní, než budou řídit, obsluhovat stroje nebo se účastnit nebezpečných aktivit, dokud si nebudou dostatečně jistí, že přípravek Duzallo neovlivňuje negativně jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost lesinuradu 200 mg byla hodnocena v klinických studiích s kombinační léčbou fáze 3 (včetně extenzí těchto studií). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu léčby lesinuradem 200 mg byla chřipka, refluxní choroba jícnu, bolest hlavy a zvýšená hladina kreatininu v krvi. Závažné nežádoucí účinky selhání ledvin, porucha funkce ledvin a nefrolitiáza byly hlášeny méně často (méně než 1 případ na 100 pacientů) (viz tabulka 1). Většina nežádoucích účinků v klinických studiích byla mírné nebo střední intenzity a odezněla při pokračování v léčbě lesinuradem. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k přerušení léčby lesinuradem byl zvýšený kreatinin v krvi (četnost 0,8 %).
U alopurinolu se výskyt nežádoucích účinků může lišit v závislosti na užívané dávce a také na tom, zda je podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a tříd orgánových systémů. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000) a velmi vzácné (< 1/10000).

Tabulka 1 shrnuje nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích u pacientů, kterým byl podáván lesinurad 200 mg jednou denně v kombinaci s alopurinolem, a nežádoucí účinky stanovené pro samotný alopurinol.

Léčivý přípravek již není registrován

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a četnosti

Třída orgánových systémů	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Velmi vzácné**
Infekce a infestace	Chřipka			Furunkl
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				Angioimunoblastický T-lymfom
Poruchy krve a lymfatického systému				Agranulocytóza*, aplastická anemie*, trombocytopenie*
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita**		
Poruchy metabolismu a výživy		Dehydratace		Diabetes mellitus, hyperlipidemie
Psychiatrické poruchy				Deprese
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			Kóma, paralýza, ataxie, neuropatie, parestezie, ospalost/somnolence, dysgeuzie
Poruchy oka				Katarakta, porucha zraku (postižení zraku a rozmazané vidění), makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu				Vertigo
Srdeční poruchy				Angina pectoris, bradykardie
Cévní poruchy				Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Refluxní choroba jícnu	Nauzea, zvracení a průjem		Opakovaná hemateméza, steatorea, stomatitida, změněná četnost defekace
Poruchy jater a žlučových cest		Zhoršené jaterní funkční testy	Hepatitida	

Léčivý přípravek již není registrován

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka			Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, angioedém, polékový kožní výsev, alopecie, změny barvy vlasů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Selhání ledvin***, porucha funkce ledvin, nefrolitiáza	Urolitiáza	Hematurie, azotemie
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Mužská neplodnost, erektilní dysfunkce, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Edém, celková malátnost, astenie
Vyšetření	Tyreostimulační hormon v krvi zvýšený****, kreatinin v krvi zvýšený			

* Velmi vzácné byly hlášeny trombocytopenie, agranulocytóza a aplastická anemie, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater.
** Fotodermatóza, fotosenzitivní reakce, alergická dermatitida, pruritus a kopřivka.
*** Zahrnuje termíny: selhání ledvin, chronické selhání ledvin a akutní selhání ledvin.
**** Výskyt zvýšené hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH): příslušné studie neprokázaly žádný vliv na hladiny volného T4 nebo vykazovaly hladiny TSH naznačující subklinický hypothyroidismus.

Léčivý přípravek již není registrován

Popis vybraných nežádoucích účinků

Renální příhody
Přípravek Duzallo, který jako léčivou látku obsahuje lesinurad, zvyšuje vylučování kyseliny močové ledvinami, což může vést k přechodnému zvýšení sérového kreatininu, renálním nežádoucím účinkům a tvorbě ledvinových kamenů (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární bezpečnost
V randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích s kombinační léčbou (CLEAR1 a CLEAR2) nebyl pozorován zvýšený výskyt potvrzených závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1).

Hypersenzitivita
U lesinuradu byly během klinického programu hlášeny vzácné případy hypersenzitivity (fotodermatóza, fotosenzitivní reakce, alergická dermatitida, pruritus a kopřivka). Žádný z těchto nežádoucích účinků nebyl závažný a nevyžadoval hospitalizaci.

Poruchy imunitního systému
Hypersenzitivní reakce se mohou projevovat jako horečka, kožní reakce, třesavka a artralgie. Opožděná multiorgánová hypersenzitivní porucha (tzv. syndrom přecitlivělosti neboli DRESS) s různými kombinacemi výskytu horečky, vyrážek, vaskulitidy, lymfadenopatie, pseudolymfomu, artralgie, leukopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, abnormálních funkčních jaterních testů a syndromu mizejících žlučovodů (destrukce a zmizení intrahepatálních žlučových cest). Postiženy mohou být i jiné orgány (např. játra, plíce, ledviny, slinivka, myokard a tračník). Pokud k takovým reakcím dojde, může se tak stát kdykoliv během léčby a přípravek Duzallo je třeba okamžitě a natrvalo vysadit.
U pacientů se syndromem přecitlivělosti se přípravek nesmí znovu nasazovat.
Pokud se vyskytly generalizované reakce přecitlivělosti, obvykle to bylo při poruše funkce ledvin a/nebo jater, a to zejména v případech s fatálním výsledkem.

Kožní reakce
Kožní reakce jsou nejčastějšími reakcemi a může k nim docházet kdykoliv během léčby. Mohou být svědící, makulopapulózní, někdy šupinaté, někdy ve formě puchýře a vzácně exfoliační, jako např. SJS/TEN. Riziko výskytu SJS a TEN nebo jiných závažných reakcí přecitlivělosti je nejvyšší během prvních týdnů léčby. U pacientů se SJS/TEN se přípravek nesmí znovu nasazovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Lesinurad

Pro případy předávkování neexistuje žádná specifická léčba a příznaky předávkování nejsou stanoveny.

Alopurinol

Na základě publikovaných údajů a po požití jednotlivé dávky 20 g alopurinolu se u jednoho pacienta projevily příznaky, jako například nauzea, zvracení, průjem a závrať. U jiného pacienta nezpůsobilo požití 22,5 g alopurinolu žádné nežádoucí účinky. Není známa žádná specifická protilátka.

V případě podezření na předávkování se má u pacienta provádět symptomatická a podpůrná léčba včetně adekvátní hydratace. Opatření ke snížení absorpce nebo zvýšení vylučování, jako např. hemodialýza, jsou indikována zejména v případě souběžného podání s azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem (hemodialýzu lze zvážit u pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin nebo jater).

Léčivý přípravek již není registrován

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii dny, léčiva potlačující tvorbu kyseliny močové.
ATC kód: M04AA51

Mechanismus účinku

Přípravek Duzallo obsahuje lesinurad a alopurinol, dvě antihyperurikemické léčivé látky s komplementárními mechanismy účinku.

Lesinurad je selektivní inhibitor reabsorpce kyseliny močové, který inhibuje transportér kyseliny močové URAT1. URAT1 je zodpovědný za větší část reabsorpce filtrované kyseliny močové z lumen ledvinných tubulů. Inhibicí URAT1 zvyšuje lesinurad vylučování kyseliny močové, a tím snižuje hladinu kyseliny močové v séru (sUA). Lesinurad také inhibuje OAT4, transportér kyseliny močové podílející se na diuretiky indukované hyperurikemii.

Když je lesinurad kombinován s inhibitorem xantin oxidázy, zvyšuje se exkrece kyseliny močové a snižuje se tvorba kyseliny močové, což vede k většímu snížení sUA.

Alopurinol je inhibitor xantin oxidázy. Alopurinol a jeho hlavní metabolit oxypurinol snižují hladinu kyseliny močové v plazmě a moči inhibicí xantin oxidázy, enzymu, který je katalyzátorem oxidace hypoxantinu na xantin a xantinu na kyselinu močovou. Kromě inhibice katabolismu purinu u některých, ale nikoliv všech, hyperurikemických pacientů je inhibicí zpětné vazby hypoxantin-guanin-fosforibozyltransferázy potlačena de novo biosyntéza purinu. K dalším metabolitům alopurinolu patří alopurinol-ribosid a oxypurinol-7-ribosid.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost lesinuradu 200 mg podaného jednou denně v kombinaci s alopurinolem byla studována ve 2 multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích (CLEAR1 a CLEAR2) u 812 dospělých pacientů (11 % bylo starších pacientů ve věku ≥ 65 let) s hyperurikemií a dnou. Všechny studie trvaly 12 měsíců a pacienti dostávali během prvních 5 měsíců léčby lesinuradem k profylaxi vzplanutí dny kolchicin nebo NSA.

Přípravek Duzallo u pacientů s neadekvátní odpovědí
Do klinických studií CLEAR1 a CLEAR2 byli zařazeni pacienti se dnou, kteří užívali stabilní dávku alespoň 300 mg alopurinolu (nebo 200 mg při středně závažné poškození funkce ledvin), a měli hodnotu kyseliny močové v séru vyšší než 6,5 mg/100 ml a prodělali alespoň 2 záchvaty dny v předchozích 12 měsících. Napříč oběma studiemi mělo celkem 61 % pacientů mírnou nebo středně závažnou poruchu funkce ledvin a 19 % pacientů mělo tofy na počátku léčby. Pacienti pokračovali v užívání své dávky alopurinolu a byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 do větví s lesinuradem 200 mg, lesinuradem 400 mg nebo placebem jednou denně.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou klinických studiích CLEAR1 i CLEAR2 byl podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hladiny kyseliny močové v séru nižší než 6 mg/100 ml v 6. měsíci. V obou studiích dosáhl významně vyšší počet pacientů léčených lesinuradem 200 mg v kombinaci s alopurinolem ≥ 300 mg/den (≥ 200 mg/den u subjektů se středně závažnou poruchou funkce ledvin) cílové hodnoty kyseliny močové v séru nižší než 6 mg/100 ml do 6. a do 12. měsíce ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo v kombinaci s alopurinolem (viz tabulka 3).

Stabilní dlouhodobá odpověď byla prokázána u většího podílu pacientů léčených lesinuradem 200 mg v kombinaci s alopurinolem – cílová hodnota kyseliny močové v séru byla dosažena při každé návštěvě ve 3 po sobě jdoucích měsících (měsíce 4, 5 a 6) ve srovnání s pacienty léčenými placebem v kombinaci s alopurinolem (viz tabulka 3).

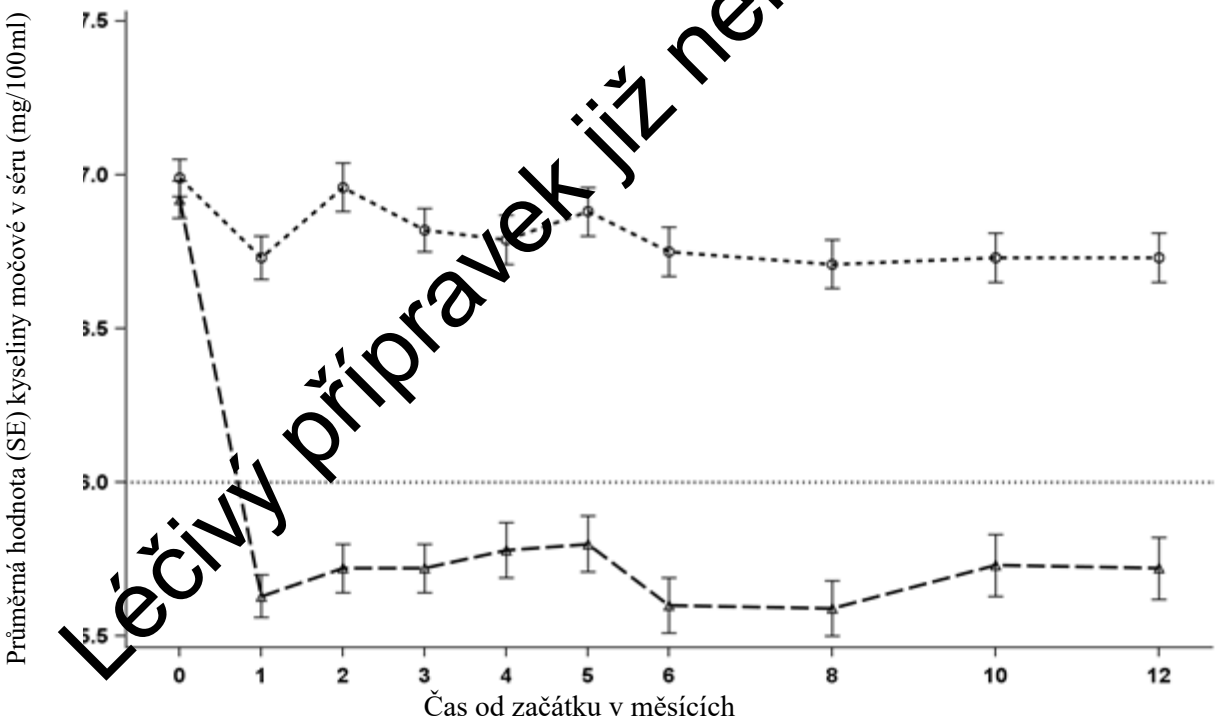
Léčivý přípravek již není registrován

Tabulka 3 Podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty kyseliny močové v séru (< 6 mg/100 ml) s lesinuradem v kombinaci s alopurinolem – sdružené údaje ze studií CLEAR1 a CLEAR2

	Podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty kyseliny močové v séru (< 6,0 mg/100 ml) N (%)		Rozdíl v podílu (95 % C.I.)
Časový bod	Placebo + alopurinol N = 407	Lesinurad 200 mg + alopurinol N = 405	Lesinurad 200 mg vůči placebu
Měsíce 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21, 0,32)
Měsíc 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23, 0,36)
Měsíc 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18, 0,31)

Lesinurad po přidání k alopurinolu způsobil snížení průměrné hodnoty kyseliny močové v séru ve srovnání s placebem, které se dlouhodobě udrželo u pacientů, kteří pokračovali v léčbě (viz obr. 1).

Obr. 1 Průměrné hodnoty kyseliny močové v séru ze sdružených klinických studií s lesinuradem v kombinaci s alopurinolem u pacientů s neadekvátní odpovědí (sUA ≥ 6 mg/100 ml) na samotný alopurinol



Léčebná skupina: --o-- Placebo + Alopurinol, –Δ– Lesinurad 200 mg + Alopurinol

V každé z těchto studií dosáhl hodnoty kyseliny močové v séru nižší než 5 mg/100 ml do 6. měsíce větší podíl pacientů léčených lesinuradem 200 mg v kombinaci s alopurinolem v porovnání s placebem v kombinaci s alopurinolem (CLEAR1: 29 % vůči 10 %; CLEAR2: 35 % vůči 5 %).

Léčivý přípravek již není registrován

Primární cílový parametr u pacientů s poruchou funkce ledvin
V souladu s celkovou populací byl podíl pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (eCrCl 30–89 ml/min), kteří dosáhli cílových hodnot kyseliny močové v séru po 6 měsících, 56 % ve skupině s lesinuradem 200 mg vůči 29 % s placebem, pokud byly přidány k alopurinolu při dávkách v rozmezí od 200 mg do 900 mg.

Klinické výsledky – vzplanutí dny vyžadující léčbu
Četnost výskytu vzplanutí dny vyžadující léčbu byla v posledních 6 měsících randomizovaných studií nízká a srovnatelná s placebem (poté, co byla ukončena profylaxe vzplanutí dny) se středním skóre nula. V dlouhodobých nekontrolovaných extenzích studií se četnost vzplanutí dny vyžadující léčbu dále snížila u 60 % subjektů, kteří vstoupili do extenzí studií a pokračovali v léčbě lesinuradem 200 mg v kombinaci s alopurinolem nebo febuxostatem po dobu až dalšího roku.

Klinické výsledky – souběžné použití thiazidů
U pacientů, kterým byla podávána thiazidová diuretika v placebem kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s alopurinolem, bylo pozorováno konzistentní snižování hodnoty kyseliny močové v séru.

Klinické výsledky – renální příhody
Ve dvou 12měsíčních placebem kontrolovaných studiích lesinuradu v kombinaci s alopurinolem v porovnání se samotným alopurinolem (placebo) se sérový kreatinin zvýšil 1,5násobně až 2násobně ve srovnání s výchozí hodnotou u 4,4 % pacientů na lesinuradu 200 mg a u 2,3 % na placebu; 2násobně nebo více se sérový kreatinin ve srovnání s výchozí hodnotou zvýšil u 1,5 % pacientů na lesinuradu 200 mg a u 0 % na placebu. Tato zvýšení sérového kreatininu obvykle vymizela, většinou bez nutnosti přerušit léčbu. Renální nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených lesinuradem 200 mg (4,9 %) ve srovnání s placebem (4,2 %) a vedly k přerušení léčby v 1,0 % případů u obou uspořádání léčby (viz bod 4.4).
Nejčastějším renálním nežádoucím účinkem byl zvýšený kreatinin v krvi (3,7 % u lesinuradu 200 mg ve srovnání s 2,2 % u placeba). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin byl výskyt renálních nežádoucích účinků podobný ve všech léčebných skupinách: Lesinurad 200 mg (13,4 %) a placebo (12,5 %). Závažné renální nežádoucí účinky, např. akutní selhání ledvin a porucha funkce ledvin, byly hlášeny u pacientů léčených placebem (0,2 %) a u žádného pacienta na lesinuradu 200 mg.

Údaje z dlouhodobých extenzí studií až do 52 měsíců potvrdily bezpečnostní renální profil pozorovaný v placebem kontrolovaných studiích.

Do 12měsíčních studií lesinuradu v kombinaci s alopurinolem bylo povoleno vstoupit pacientům s anamnézou ledvinových kamenů. V těchto studiích byly hlášeny nežádoucí účinky v souvislosti s ledvinovými kameny (nejčastěji nefrolitiáza) u pacientů léčených lesinuradem 200 mg (0,5 %) a placebem (1,2 %).

Klinické výsledky – kardiovaskulární bezpečnost
V randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích s kombinační léčbou byl výskyt pacientů s potvrzenými závažnými nežádoucími kardiovaskulárními příhodami (závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda) na 100 pacientoroků expozice 0,60 (95 % interval spolehlivosti 0,15, 2,41) u placeba a 0,61 (95 % interval spolehlivosti 0,15, 2,43) u lesinuradu 200 mg při použití v kombinaci s alopurinolem (CLEAR1 a CLEAR2). Kauzální vztah k lesinuradu nebyl prokázán.
Všichni pacienti se závažnými nežádoucími kardiovaskulárními příhodami léčení lesinuradem 200 mg měli v těchto studiích v anamnéze srdeční selhání, cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu. Pozdější analýzou v podskupině pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem na počátku léčby (definovaným jako tranzitorní ischemická ataka, angina pectoris, srdeční selhání, infarkt myokardu, periferní cévní onemocnění a/nebo cévní mozková příhoda) se zjistilo, že výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod byl 0/39 u placeba a 2/43 u lesinuradu 200 mg.

Léčivý přípravek již není registrován

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Duzallo u všech podskupin pediatrické populace k léčbě a prevenci hyperurikemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lesinurad
Absolutní biologická dostupnost lesinuradu je přibližně 100 %. Lesinurad se po perorálním podání rychle vstřebává. Podávání přípravku Duzallo s vysoce tučným/kalorickým jídlem neovlivnilo AUC lesinuradu, avšak C_{max} se snížila o 46 % a T_{max} se zvýšil ze 2 na 4,5 hodiny v porovnání s podáváním nalačno.
V klinických studiích byl lesinurad podáván s jídlem, protože za těchto podmínek byl účinek na snížení sérových koncentrací kyseliny močové lepší (viz bod 4.2).
Lesinurad se podává jako 50 : 50 směs atropizomerů lesinuradu. Poměr AUC (0-24) atropizomeru 1 k atropizomeru 2 byl 44 : 56, neboť atropizomer 1 podléhá extenzivnějšímu metabolismu než atropizomer 2, a tak je expozice atropizomeru 1 v plazmě menší než expozice atropizomeru 2.

Alopurinol
Alopurinol je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a bylo hlášeno, že plazmatický poločas je přibližně jedna hodina.
Podávání přípravku Duzallo s vysoce tučným/kalorickým jídlem neovlivnilo AUC alopurinolu, avšak C_{max} se snížila o 18 % a T_{max} se zvýšil z 1,25 na 3 hodiny v porovnání s podáváním nalačno. AUC a C_{max} oxypurinolu nebyly ovlivněné jídlem.

Distribuce

Lesinurad
Lesinurad je významně vázán na plazmatické bílkoviny (více než 98 %), především na albumin. Vazba na plazmatické bílkoviny není významně ovlivněna u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Průměrný distribuční objem lesinuradu v ustáleném stavu byl po intravenózním dávkování přibližně 20 l. Průměrné poměry plazma/krev pro AUC a C_{max} lesinuradu byly přibližně 1,8, což ukazuje na to, že nedocházelo k významné penetraci nebo rozdělování do červených krvinek.

Alopurinol
Alopurinol je jen zanedbatelně vázán na plazmatické bílkoviny, a proto se neočekává významná změna clearance vzhledem k odchylkám ve vazbách na bílkoviny. Zjevný distribuční objem alopurinolu je přibližně 1,6 l/kg, což naznačuje relativně extenzivní vychytávání tkáněmi. Tkáňové koncentrace alopurinolu nebyly u lidí hlášeny, je však pravděpodobné, že alopurinol a oxypurinol budou vykazovat nejvyšší koncentrace v játrech a ve střevní sliznici, kde je vysoká aktivita xantin oxidázy.

Biotransformace

Lesinurad
Lesinurad podléhá oxidační přeměně především na cytochromu P450 (CYP) 2C9 na intermediární metabolit M3c (nebyl detekován *in vivo*) a je následně metabolizován mikrozomální epoxidhydrolázou (mEH) na metabolit M4; CYP1A1, CYP2C19 a CYP3A se na metabolismu lesinuradu podílejí pouze minimálně. Atropizomer 1 je extenzivně metabolizován CYP2C9, zatímco atropizomer 2 je metabolizován CYP2C9 a CYP3A4 minimálně. Není známo, zda metabolity přispívají k účinku lesinuradu na snižování hladiny kyseliny močové.

Léčivý přípravek již není registrován

Alopurinol
Hlavním metabolitem alopurinolu je oxypurinol. K dalším metabolitům alopurinolu patří alopurinol-ribosid a oxypurinol-7-ribosid.

Eliminace

Lesinurad
Renální clearance je 25,6 ml/min (variační koeficient (CV) = 56 %). Lesinurad se silně váže na bílkoviny a má vysokou renální clearance (ve srovnání s obvyklou glomerulární filtrační rychlostí u člověka), což ukazuje na to, že aktivní sekrece hraje významnou roli v renální exkreci lesinuradu. Do 7 dní po jednorázovém podání radioaktivně značeného lesinuradu bylo v moči nalezeno 63 % a ve stolici 32 % z podané dávky. Většina radioaktivity v moči (> 60 % dávky) se objevila v prvních 24 hodinách. Nezměněný lesinurad v moči představuje přibližně 30 % dávky. Po podání jednotlivé dávky je eliminační poločas ($t_{½}$) lesinuradu přibližně 5 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci lesinuradu.

Alopurinol
Přibližně 20 % požitého alopurinolu je vyloučeno stolicí. Eliminace alopurinolu je ovlivňována především metabolickou přeměnou xantin oxidázou a aldehyd oxidázou na oxypurinol. Méně než 10 % nezměněné léčivé látky je vyloučeno močí. Plazmatický poločas alopurinolu je přibližně 0,5 až 1,5 hodiny.
Oxypurinol je slabší inhibitor xantin oxidázy než alopurinol, ale jeho plazmatický poločas je mnohem delší. Odhady se u člověka pohybují v rozmezí 13 až 30 hodin. Účinná inhibice xantin oxidázy je tedy jedinou denní dávkou alopurinolu udržována po dobu 24 hodin. Pacienti s normální funkcí ledvin postupně kumulují oxypurinol, dokud není dosaženo plazmatické koncentrace oxypurinolu v ustáleném stavu. U těchto pacientů budou při užívání 300 mg alopurinolu denně plazmatické koncentrace oxypurinolu obecně 5–10 mg/l.
Oxypurinol je vylučován nezměněný močí, ale má dlouhý eliminační poločas, protože podléhá tubulární resorpci. Hlášené hodnoty eliminačního poločasu se pohybují v rozmezí od 13,6 do 29 hodin. Velký rozptyl těchto hodnot lze vysvětlit odchylkami v uspořádání studií a/nebo clearance kreatininu u jednotlivých pacientů.

Linearita/nelinearita

Po opakovaném podávání lesinuradu jednou denně nebyly zjištěny žádné důkazy časově závislých změn ve farmakokinetice a proporcionalita dávek byla zachována.

In vitro hodnocení interakcí

Lesinurad je metabolizován především CYP2C9 a mEH a v menší míře CYP1A1, CYP2C19 a CYP3A. V podmínkách *in vitro* je lesinurad inhibitorem CYP2C8, nikoliv však CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 a mEH. Dále je lesinurad v podmínkách *in vitro* prostřednictvím konstitutivního androstanového receptoru (CAR) / pregnanového X receptoru (PXR) induktorem CYP2B6 a CYP3A. V podmínkách *in vivo* není lesinurad ani inhibitorem, ani induktorem CYP2C9 a CYP2C8, ale je slabým až středně silným induktorem CYP3A. CYP2B6 nebyl studován v podmínkách *in vivo*.

Lesinurad je substrátem pro OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1. V podmínkách *in vitro* je lesinurad v klinicky relevantních plazmatických koncentracích inhibitorem OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 a OCT1. V podmínkách *in vivo* však nebyla aktivita OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1 ovlivněna lesinuradem. V podmínkách *in vitro* lesinurad neinhibuje P-glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K a BSEP.

Léčivý přípravek již není registrován

Zvláštní populace

Poškození funkce ledvin
Lesinurad
Populační farmakokinetická analýza klinických údajů u pacientů se dnou léčených po dobu až 12 měsíců odhadovala zvýšení expozice lesinuradu přibližně o 12 %, resp. 31 % resp. 65 % u pacientů s mírnou, středně závažnou resp. těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Po podání jednotlivé dávky lesinuradu pacientům s poruchou funkce ledvin byly ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin hodnoty C_{max} a AUC lesinuradu o 36 %, resp. 30 % vyšší (200 mg) u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (eCrCL 60–89 ml/min), o 20 %, resp. o 73 % vyšší (200 mg) a o 3 %, resp. o 50 % vyšší (400 mg) u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (eCrCL 30–59 ml/min), a o 13 % vyšší, resp. o 113 % vyšší (400 mg) u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eCrCl < 30 ml/min).

Alopurinol
Clearance alopurinolu a oxypurinolu je značně snížená u pacientů s nedostatečnou funkcí ledvin, což při chronické terapii vede k vyšším plazmatickým hladinám. Pacienti s poruchou funkce ledvin a hodnotami clearance kreatininu 10–20 ml/min vykazovali po dlouhodobé léčbě alopurinolem 300 mg denně plazmatické koncentrace oxypurinolu přibližně 30 mg/l. To je přibližně koncentrace, které by bylo dosaženo dávkami 600 mg/den u pacientů s normální funkcí ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin je tedy potřeba dávku alopurinolu redukovat (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater
Po podání jednotlivé dávky lesinuradu 400 mg pacientům s mírným (Child-Pugh třída A) nebo středně závažnou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater byla C_{max} lesinuradu srovnatelná a AUC lesinuradu byla o 7 %, resp. o 33 % vyšší ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Neexistují žádné klinické údaje u pacientů s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater.

Pomalí metabolizátoři CYP2C9
Přibližně polovina perorální dávky lesinuradu se metabolizuje přes CYP2C9. Vliv genotypu CYP2C9 na farmakokinetiku lesinuradu byl studován u 8 zdravých subjektů a 59 pacientů s dnou po podávání 200 mg až 600 mg lesinuradu jednou denně v přítomnosti nebo nepřítomnosti inhibitorů xantin oxidázy. Při dávce 400 mg ve srovnání s rychlými metabolizátory CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]) byla pozorována zvýšená expozice lesinuradu u intermediárních metabolizátorů CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], přibližně 22 % zvýšení AUC) a u pomalých metabolizátorů CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], přibližně 111 % zvýšení AUC) doprovázené vyšší renální exkrecí lesinuradu. Individuální hodnoty byly ovšem v mezích pozorovaných u rychlých metabolizátorů.

Pacienti, o kterých je známo nebo existuje podezření na základě anamnézy nebo zkušenosti s jinými substráty CYP2C9, že jsou pomalí metabolizátoři CYP2C9, mají užívat přípravek Duzallo s opatrností (viz bod 4.4).

Další zvláštní populace
Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá věk, pohlaví, rasa a etnický původ klinicky významný vliv na farmakokinetiku lesinuradu. Na základě farmakokinetického modelování a simulací se předpokládá, že pacienti se středně závažnou poruchou funkce ledvin a sníženou aktivitou CYP2C9 (souběžné podání inhibitoru CYP2C9 nebo pomalí metabolizátoři CYP2C9) mají zvýšenou AUC o přibližně 200 % ve srovnání s normální funkcí ledvin a nezměněnou aktivitou CYP2C9.

Farmakokinetika u starších pacientů
Není pravděpodobné, že by se kinetika alopurinolu měnila jinak než narušením funkce ledvin (viz bod 5.2 ohledně poruchy funkce ledvin).

Léčivý přípravek již není registrován

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Lesinurad

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

Alopurinol

Ve studiích na zvířatech mělo dlouhodobé používání vysokých dávek alopurinolu za následek tvorbu xantinových precipitátů, které vedly ke změnám močových cest.

Dosud provedené studie *in vitro* a *in vivo* nepřinesly žádné důkazy mutagenního ani karcinogenního potenciálu.

V jedné studii u myší mělo intraperitoneální podání dávky 50 nebo 100 mg/kg v 10. nebo 13. den březosti za následek abnormality plodu, avšak v podobné studii u potkanů při dávce 120 mg/kg ve 12. dni březosti nebyly pozorovány žádné abnormality.
Rozsáhlé studie vysokých perorálních dávek alopurinolu až 100 mg/kg/den u myší, až 200 mg/kg/den u potkanů a až 150 mg/kg/den u králíků v 8. až 16. dni březosti nevykázaly žádné teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolóza
Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktózy
Krospovidon
Magnesium-stearát

Obal tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Léčivý přípravek již není registrován

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný blistr (PVC/PVDC/Al).
Velikosti balení 10, 30 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA na 10, 30 a 100 potahovaných tablet

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duzallo 200 mg / 200 mg potahované tablety
allopurinolum/lesinuradum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje allopurinolum 200 mg a lesinuradum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Léčivý přípravek již není registrován

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1300/001 30 potahovaných tablet
EU/1/18/1300/002 100 potahovaných tablet
EU/1/18/1300/005 10 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

duzallo 200 mg/200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duzallo 200 mg / 200 mg potahované tablety
allopurinolum/lesinuradum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA na 10, 30 a 100 potahovaných tablet

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duzallo 300 mg/200 mg potahované tablety
allopurinolum/lesinuradum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje allopurinolum 300 mg a lesinuradum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Léčivý přípravek již není registrován

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1300/003 30 potahovaných tablet
EU/1/18/1300/004 100 potahovaných tablet
EU/1/18/1300/006 10 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

duzallo 300 mg/200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duzallo 300 mg/200 mg potahované tablety
allopurinolum/lesinuradum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Duzallo 200 mg / 200 mg potahované tablety
allopurinolum/lesinuradum

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Duzallo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duzallo užívat
3. Jak se přípravek Duzallo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Duzallo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Duzallo a k čemu se používá

Přípravek Duzallo obsahuje léčivé látky, alopurinol a lesinurad. Používá se k léčbě dny u dospělých pacientů v případě, že samotný alopurinol u Vás nepostačuje ke zvládnutí dny. Dna je typem zánětlivého postižení kloubu (artritidy) a je způsobena hromaděním krystalů kyseliny močové v oblasti kloubů. Přípravek Duzallo zastavuje toto hromadění tím, že snižuje množství kyseliny močové v krvi, a tak může zabránit dalšímu poškozování kloubů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duzallo užívat

Neužívejte přípravek Duzallo:
- jestliže jste alergický(á) na alopurinol, lesinurad nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte syndrom nádorového rozpadu – rychlý rozpad nádorových buněk, který může vést k vysokým hladinám kyseliny močové v krvi;
- jestliže máte Leschův-Nyhanův syndrom – vzácné dědičné onemocnění, které začíná v dětství a vyznačuje se nadměrným množstvím kyseliny močové v krvi;
- jestliže Vám velmi špatně fungují ledviny nebo máte postižení ledvin v konečném stádiu (kdy ledviny již nezvládají plnit potřebu organismu);
- jestliže Vám byla transplantována ledvina;
- jestliže docházíte na dialýzu.

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku Duzallo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) srdeční selhání nebo jiné problémy se srdcem

Léčivý přípravek již není registrován

- jestliže se dna zhoršuje
- Někteří lidé mohou mít více záchvatů dny (náhlá nebo intenzivní bolest a zduření kloubu, též označované jako vzplanutí dny), když začnou užívat přípravek Duzallo a během prvních týdnů nebo měsíců léčby. Pokud k tomu dojde, užívejte přípravek Duzallo dále a poraďte se s lékařem nebo lékárníkem. Léčivý přípravek působí dále na snížení hladiny kyseliny močové. Pokud budete přípravek Duzallo nadále užívat podle pokynů lékaře, budou záchvaty dny postupně méně časté. Lékař Vám může předepsat další léky k prevenci záchvatů dny nebo k léčbě jejich příznaků a sdělí Vám, jak dlouho máte tyto další léky užívat.
- jestliže máte poruchu štítné žlázy

Vyrážka a kožní příznaky
U pacientů užívajících alopurinol se vyskytly závažné vyrážky na kůži (syndrom přecitlivělosti, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza). Spolu s vyrážkou se mohou objevit vředy v ústech, hrdle, nose a na genitáliích a zánět spojivek (začervenalé a opuchlé oči). Tyto závažné vyrážky na kůži se často dostavují po příznacích podobných chřipce, jako je například horečka, bolest hlavy a bolest těla. Vyrážka může pokrýt velké části těla a může docházet k tvorbě puchýřů a olupování kůže. Tyto závažné kožní reakce se mohou častěji vyskytovat:

- u pacientů čínského původu (národnost chan), thajského nebo korejského původu;
- u pacientů, kteří mají problémy s ledvinami a užívají zároveň tento léčivý přípravek a diuretikum (močopudný lék).

Pokud se u Vás projeví vyrážka nebo kterékoliv tyto kožní příznaky, **přestaňte tento přípravek užívat a okamžitě informujte lékaře.**

Problémy s ledvinami

Přípravek Duzallo může způsobit vážné problémy s ledvinami (viz bod 4). Lékař zkontroluje funkci ledvin před zahájením léčby přípravkem Duzallo a budou ji kontrolovat v jejím průběhu. Lékař může přípravek Duzallo vysadit, pokud krevní testy vykazují změny funkce ledvin nebo pokud se u Vás projeví příznaky problémů s ledvinami. Když se funkce ledvin zlepší, lékař Vám může přípravek Duzallo znovu nasadit.

Děti a dospívající
Přípravek Duzallo se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Duzallo
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Je to proto, že přípravek Duzallo může ovlivňovat účinek jiných léků. Některé jiné léky též mohou ovlivňovat účinek přípravku Duzallo.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léků:

- kyselina acetylsalicylová – k léčbě horečky a bolesti v dávkách nad 325 mg denně
- léky na vysoký krevní tlak, jako jsou např. inhibitory ACE, diuretika (léky ke zvýšení vylučování moči) a blokátory vápníkového kanálu, např. amlodipin
- léky k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi, např. simvastatin
- flukonazol – k léčbě plísňových infekcí
- amiodaron – k léčbě nepravidelného srdečního rytmu
- kyselina valproová, valpromid, fenytoin nebo karbamazepin – k prevenci záchvatů (křečových stavů), poruch nálady a migrény
- bupropion – k léčbě deprese nebo na pomoc při odvykání kouření
- sildenafil – k léčbě erektilní dysfunkce
- antikoncepce – k zabránění těhotenství, včetně perorální tj. ústy užívané antikoncepce (např. „pilulky“), injekce, náplasti a implantáty
- kumarinová antikoagulancia – k prevenci a k léčbě krevních sraženin
- antibiotika, jako např. ampicilin nebo amoxicilin
- přípravky k léčbě AIDS/HIV, např. didanosin, efavirenz

Léčivý přípravek již není registrován

- chlorpropamid používaný k léčbě diabetu
- teofylin používaný k léčbě problémů s dýcháním
- léky používané k omezení imunitní reakce (imunosupresiva), např. cyklosporin, azathioprin
- vidarabin používaný k léčbě oparu nebo planých neštovic
- cytostatika (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylační činidla, merkaptopurin) používaná k léčbě rakoviny nebo revmatických onemocnění
- hydroxid hlinitý používaný k léčbě pálení žáhy a kyselinou způsobené poruchy trávení (tyto dva léky byste měli užívat s prodlevou nejméně 3 hodin)

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených bodů (nebo si nejste jisti), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Duzallo užívat.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Podávání přípravku Duzallo v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Duzallo se nedoporučuje užívat v období kojení, protože alopurinol se vylučuje do mateřského mléka.

Hormonální antikoncepce (včetně perorální, injekční, transdermální-náplasti a implantovatelné) nemusí být při souběžném užívání přípravku Duzallo spolehlivá. Je třeba uvážit alternativní metody antikoncepce. Poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Duzallo může způsobit ospalost, závrať nebo labilitu. Pokud se u Vás tyto účinky projevují, neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek Duzallo obsahuje laktózu
Tablety přípravku Duzallo obsahují laktózu (druh cukru). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Duzallo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Volba síly dávky přípravku Duzallo závisí na dávce alopurinolu již užívané ve formě samostatné tablety (tablet) a je na rozhodnutí Vašeho lékaře. Váš lékař Vám sdělí, zda jsou stále potřebné další dávky alopurinolu.

Přípravek Duzallo je ve formě tablet užívaných ústy. Doporučená dávka je 1 tableta jednou denně ráno.

Neužívejte více než 1 tabletu denně.

Ráno po snídani spolkněte tabletu vcelku a zapijte vodou. Během dne pijte hodně vody, aby se omezilo riziko tvorby ledvinových kamenů.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Duzallo, než jste měl(a)
Pokud jste užil(a) více přípravku než jste měl(a), poraďte se s lékařem nebo jděte do nejbližší nemocnice. Můžete mít pocit na zvracení, zvracet, pociťovat závrať nebo mít průjem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Duzallo
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Počkejte a další dávku přípravku Duzallo užijte následující den ráno.

Léčivý přípravek již není registrován

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Duzallo
I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek Duzallo užívat, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

<u>Závažné nežádoucí účinky</u>

Problémy s ledvinami
Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, ***přestaňte přípravek Duzallo užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou péči***, protože se může jednat o známky postižení ledvin – můžete potřebovat naléhavou lékařskou pomoc.
Znaky mohou zahrnovat:
Méně časté – postihují až 1 ze 100 lidí
- bolest v bocích (pod žebry a nad pánví),
- pocit na zvracení (nauzea),
- zvracení,
- změny v močení nebo obtížné močení,
- pocit únavy nebo špatný pocit (necítím se dobře) nebo ztráta chuti k jídlu.

Hypersenzitivita
Pokud máte reakci přecitlivělosti (alergickou reakci), **přestaňte přípravek Duzallo užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou péči.**
Možné znaky:
Méně časté – postihují méně než 1 ze 100 lidí
- olupující se kůže, vřídky nebo bolest v ústech a rtech,
- velmi vzácně mohou známky zahrnovat náhlý sípot, rychlé ale pravidelné srdeční stahy nebo tíseň na hrudi a kolaps.
- horečka, vyrážka na kůži, bolest kloubů a abnormální výsledky vyšetření krve a jaterních testů (ty mohou být známkami postižení více orgánu v důsledku poruchy z přecitlivělosti).

Vzácné – postihují až 1 z 1000 lidí
- potenciálně život ohrožující vyrážky na kůži (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza), které se zprvu projevují jako načervenalé terčíkové skvrny nebo kruhové fleky, často s centrálními puchýři na trupu. Další znaky, na které je třeba dávat pozor:
    - vředy v ústech, hrdle, nose a na genitáliích, zánět spojivek (začervenalé a opuchlé oči)
    - rozsáhlé zpuchýřování nebo olupování kůže
    - příznaky podobné chřipce

Velmi vzácné – postihují až 1 z 10 000 lidí
- zduření rtů, jazyka, tváře, hrdla, potíže s polykáním nebo dýcháním nebo začervenalé vyvýšené oblasti na kůži/kopřivka (angioedém)
- Duzallo může vyvolat poruchu krve, která se může projevit snazším vznikem modřin než obvykle, nebo můžete zaznamenat bolest v krku či jiné známky infekce. Tyto účinky obvykle nastanou u osob, které mají potíže s játry nebo ledvinami (agranulocytóza).

<u>Další nežádoucí účinky</u>

Časté – postihují až 1 z 10 lidí
- zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu (hormon řídící činnost štítné žlázy) v krvi
- chřipka,
- bolest hlavy,
- výsledky vyšetření krve vykazující zvýšený kreatinin (možná známka problémů s ledvinami),
- pálení žáhy (kyselý reflux – návrat žaludečních šťáv do jícnu),

Léčivý přípravek již není registrován

- vyrážka na kůži.

Méně časté – postihují až 1 ze 100 lidí
- ledvinové kameny,
- ledviny přestanou správně fungovat,
- kožní reakce zahrnující zčervenání, svědění kůže, vyrážku podobnou kopřivce a vyrážku na kůži po oslunění,
- dehydratace (ztráta příliš velkého množství vody z těla),
- pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení,
- průjem,
- abnormální výsledky jaterních testů.

Vzácné – postihují až 1 z 1000 lidí
- onemocnění jater (hepatitida).

Velmi vzácné – postihují až 1 z 10 000 lidí
- bolest na hrudi, pomalý tep srdce, vysoký krevní tlak nebo pomalý pulz,
- zvracení krve (opakovaná hemateméza), přítomnost nadměrného množství tuku ve stolici (steatorea),
- zánět sliznic v ústech (stomatitida), změněná frekvence stolice (změněná defekace),
- vypadávání nebo změna zbarvení vlasů,
- abnormální metabolismus glukózy (diabetes; lékař možná bude chtít ověřit měřením hladiny cukru v krvi),
- vysoká hladina cholesterolu v krvi (hyperlipidemie),
- deprese,
- kóma,
- slabost, necitlivost, nestabilita při stání či chůzi, neschopnost hýbat svaly (paralýza) nebo ztráta vědomí,
- neschopnost ovládat pohyby svalů (ataxie),
- pocit brnění, lechtání, píchání nebo pálení kůže (parestezie),
- bolest hlavy, závrať, ospalost nebo poruchy zraku,
- zákal oka (šedý zákal-katarakta),
- změna chuti,
- krev v moči (hematurie),
- mužská neplodnost nebo erektilní dysfunkce,
- zvětšení prsů jak u mužů, tak u žen,
- nahromadění tekutin vedoucí ke zduření (edém), zejména v oblasti kotníků.,
- bolesti svalů,
- bolestivý kožní nežit (furunkulóza),
- poškození nervů, které může způsobovat necitlivost, bolest a slabost.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Duzallo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivý přípravek již není registrován

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Duzallo obsahuje
Léčivými látkami jsou allopurinolum a lesinuradum.
Jedna potahovaná tableta Duzallo 200 mg / 200 mg obsahuje allopurinolum 200 mg a lesinuradum 200 mg.

Dalšími složkami jsou:
- jádro tablety: hyprolóza, mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, krospovidon, magnesium-stearát
- obal tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetin, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

Jak přípravek Duzallo vypadá a co obsahuje toto balení
Duzallo 200 mg / 200 mg potahované tablety jsou bledě růžové podlouhlé tablety, která mají na jedné straně vyraženo „LES200“ a „ALO200“.

Tablety Duzallo 200 mg / 200 mg jsou k dispozici v blistrových baleních po 10, 30 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

Léčivý přípravek již není registrován

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
Τηλ: + 49 241 569-0

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

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

Polska
Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Léčivý přípravek již není registrován

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
Grunenthal 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

Léčivý přípravek již není registrován

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

Duzallo 300 mg / 200 mg potahované tablety
allopurinolum/lesinuradum

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Duzallo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duzallo užívat
3. Jak se přípravek Duzallo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Duzallo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Duzallo a k čemu se používá

Přípravek Duzallo obsahuje léčivé látky, alopurinol a lesinurad. Používá se k léčbě dny u dospělých pacientů v případě, že samotný alopurinol u Vás nepostačuje ke zvládnutí dny. Dna je typem zánětlivého postižení kloubu (artritidy) a je způsobena hromaděním krystalů kyseliny močové v oblasti kloubů. Přípravek Duzallo zastavuje toto hromadění tím, že snižuje množství kyseliny močové v krvi, a tak může zabránit dalšímu poškozování kloubů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duzallo užívat

Neužívejte přípravek Duzallo:
- jestliže jste alergický(á) na alopurinol, lesinurad nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte syndrom nádorového rozpadu – rychlý rozpad nádorových buněk, který může vést k vysokým hladinám kyseliny močové v krvi;
- jestliže máte Leschův-Nyhanův syndrom – vzácné dědičné onemocnění, které začíná v dětství a vyznačuje se nadměrným množstvím kyseliny močové v krvi;
- jestliže Vám velmi špatně fungují ledviny nebo máte postižení ledvin v konečném stádiu (kdy ledviny již nezvládají plnit potřebu organismu);
- jestliže Vám byla transplantována ledvina;
- jestliže docházíte na dialýzu.

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku Duzallo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) srdeční selhání nebo jiné problémy se srdcem

Léčivý přípravek již není registrován

- jestliže se dna zhoršuje
- Někteří lidé mohou mít více záchvatů dny (náhlá nebo intenzivní bolest a zduření kloubu, též označované jako vzplanutí dny), když začnou užívat přípravek Duzallo a během prvních týdnů nebo měsíců léčby. Pokud k tomu dojde, užívejte přípravek Duzallo dále a poraďte se s lékařem nebo lékárníkem. Léčivý přípravek působí dále na snížení hladiny kyseliny močové. Pokud budete přípravek Duzallo nadále užívat podle pokynů lékaře, budou záchvaty dny postupně méně časté. Lékař Vám může předepsat další léky k prevenci záchvatů dny nebo k léčbě jejich příznaků a sdělí Vám, jak dlouho máte tyto další léky užívat.
- jestliže máte poruchu štítné žlázy

Vyrážka a kožní příznaky
U pacientů užívajících alopurinol se vyskytly závažné vyrážky na kůži (syndrom přecitlivělosti, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza). Spolu s vyrážkou se mohou objevit vředy v ústech, hrdle, nose a na genitáliích a zánět spojivek (začervenalé a opuchlé oči). Tyto závažné vyrážky na kůži se často dostavují po příznacích podobných chřipce, jako je například horečka, bolest hlavy a bolest těla. Vyrážka může pokrýt velké části těla a může docházet k tvorbě puchýřů a olupování kůže. Tyto závažné kožní reakce se mohou častěji vyskytovat:

- u pacientů čínského původu (národnost chan), thajského nebo korejského původu;
- u pacientů, kteří mají problémy s ledvinami a užívají zároveň tento léčivý přípravek a diuretikum (močopudný lék).

Pokud se u Vás projeví vyrážka nebo kterékoliv tyto kožní příznaky, **přestaňte tento přípravek užívat a okamžitě informujte lékaře.**

Problémy s ledvinami

Přípravek Duzallo může způsobit vážné problémy s ledvinami (viz bod 4). Lékař zkontroluje funkci ledvin před zahájením léčby přípravkem Duzallo a budou ji kontrolovat v jejím průběhu. Lékař může přípravek Duzallo vysadit, pokud krevní testy vykazují změny funkce ledvin nebo pokud se u Vás projeví příznaky problémů s ledvinami. Když se funkce ledvin zlepší, lékař Vám může přípravek Duzallo znovu nasadit.

Děti a dospívající
Přípravek Duzallo se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Duzallo
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Je to proto, že přípravek Duzallo může ovlivňovat účinek jiných léků. Některé jiné léky též mohou ovlivňovat účinek přípravku Duzallo.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léků:

- kyselina acetylsalicylová – k léčbě horečky a bolesti v dávkách nad 325 mg denně
- léky na vysoký krevní tlak, jako jsou např. inhibitory ACE, diuretika (léky ke zvýšení vylučování moči) a blokátory vápníkového kanálu, např. amlodipin
- léky k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi, např. simvastatin
- flukonazol – k léčbě plísňových infekcí
- amiodaron – k léčbě nepravidelného srdečního rytmu
- kyselina valproová, valpromid, fenytoin nebo karbamazepin – k prevenci záchvatů (křečových stavů), poruch nálady a migrény
- bupropion – k léčbě deprese nebo na pomoc při odvykání kouření
- sildenafil – k léčbě erektilní dysfunkce
- antikoncepce – k zabránění těhotenství, včetně perorální tj. ústy užívané antikoncepce (např. „pilulky“), injekce, náplasti a implantáty
- kumarinová antikoagulancia – k prevenci a k léčbě krevních sraženin
- antibiotika, jako např. ampicilin nebo amoxicilin
- přípravky k léčbě AIDS/HIV, např. didanosin, efavirenz

Léčivý přípravek již není registrován

- chlorpropamid používaný k léčbě diabetu
- teofylin používaný k léčbě problémů s dýcháním
- léky používané k omezení imunitní reakce (imunosupresiva), např. cyklosporin, azathioprin
- vidarabin používaný k léčbě oparu nebo planých neštovic
- cytostatika (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylační činidla, merkaptopurin) používaná k léčbě rakoviny nebo revmatických onemocnění
- hydroxid hlinitý používaný k léčbě pálení žáhy a kyselinou způsobené poruchy trávení (tyto dva léky byste měli užívat s prodlevou nejméně 3 hodin)

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených bodů (nebo si nejste jisti), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Duzallo užívat.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Podávání přípravku Duzallo v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Duzallo se nedoporučuje užívat v období kojení, protože alopurinol se vylučuje do mateřského mléka.

Hormonální antikoncepce (včetně perorální, injekční, transdermální-náplasti a implantovatelné) nemusí být při souběžném užívání přípravku Duzallo spolehlivá. Je třeba uvážit alternativní metody antikoncepce. Poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Duzallo může způsobit ospalost, závrať nebo labilitu. Pokud se u Vás tyto účinky projevují, neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek Duzallo obsahuje laktózu
Tablety přípravku Duzallo obsahují laktózu (druh cukru). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Duzallo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Volba síly dávky přípravku Duzallo závisí na dávce alopurinolu již užívané ve formě samostatné tablety (tablet) a je na rozhodnutí Vašeho lékaře. Váš lékař Vám sdělí, zda jsou stále potřebné další dávky alopurinolu.

Přípravek Duzallo je ve formě tablet užívaných ústy. Doporučená dávka je 1 tableta jednou denně ráno.

Neužívejte více než 1 tabletu denně.

Ráno po snídani spolkněte tabletu vcelku a zapijte vodou. Během dne pijte hodně vody, aby se omezilo riziko tvorby ledvinových kamenů.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Duzallo, než jste měl(a)
Pokud jste užil(a) více přípravku než jste měl(a), poraďte se s lékařem nebo jděte do nejbližší nemocnice. Můžete mít pocit na zvracení, zvracet, pociťovat závrať nebo mít průjem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Duzallo
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Počkejte a další dávku přípravku Duzallo užijte následující den ráno.

Léčivý přípravek již není registrován

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Duzallo
I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek Duzallo užívat, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Problémy s ledvinami
Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, ***přestaňte přípravek Duzallo užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou péči***, protože se může jednat o známky postižení ledvin – můžete potřebovat naléhavou lékařskou pomoc.
Znaky mohou zahrnovat:
Méně časté – postihují až 1 ze 100 lidí
- bolest v bocích (pod žebry a nad pánví),
- pocit na zvracení (nauzea),
- zvracení,
- změny v močení nebo obtížné močení,
- pocit únavy nebo špatný pocit (necítím se dobře) nebo ztráta chuti k jídlu.

Hypersenzitivita
Pokud máte reakci přecitlivělosti (alergickou reakci), **přestaňte přípravek Duzallo užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou péči.**
Možné znaky:
Méně časté – postihují méně než 1 ze 100 lidí
- olupující se kůže, vřídky nebo bolest v ústech a hrdle,
- velmi vzácně mohou známky zahrnovat náhlý sípot, rychlé ale pravidelné srdeční stahy nebo tíseň na hrudi a kolaps.
- horečka, vyrážka na kůži, bolest kloubů a abnormální výsledky vyšetření krve a jaterních testů (ty mohou být známkami postižení více orgánu v důsledku poruchy z přecitlivělosti).

Vzácné – postihují až 1 z 1000 lidí
- potenciálně život ohrožující vyrážky na kůži (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza), které se zprvu projevují jako načervenalé terčíkové skvrny nebo kruhové fleky, často s centrálními puchýři na trupu. Další znaky, na které je třeba dávat pozor:
    - vředy v ústech, hrdle, nose a na genitáliích, zánět spojivek (začervenalé a opuchlé oči)
    - rozsáhlé zpuchýřování nebo olupování kůže
    - příznaky podobné chřipce

Velmi vzácné – postihují až 1 z 10 000 lidí
- zduření rtů, jazyka, tváře, hrdla, potíže s polykáním nebo dýcháním nebo začervenalé vyvýšené oblasti na kůži/kopřivka (angioedém)
- Duzallo může vyvolat poruchu krve, která se může projevit snazším vznikem modřin než obvykle, nebo můžete zaznamenat bolest v krku či jiné známky infekce. Tyto účinky obvykle nastanou u osob, které mají potíže s játry nebo ledvinami (agranulocytóza).

Další nežádoucí účinky

Časté – postihují až 1 z 10 lidí
- zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu (hormon řídící činnost štítné žlázy) v krvi
- chřipka,
- bolest hlavy,
- výsledky vyšetření krve vykazující zvýšený kreatinin (možná známka problémů s ledvinami),
- pálení žáhy (kyselý reflux – návrat žaludečních šťáv do jícnu),

Léčivý přípravek již není registrován

- vyrážka na kůži.

Méně časté – postihují až 1 ze 100 lidí
- ledvinové kameny,
- ledviny přestanou správně fungovat,
- kožní reakce zahrnující zčervenání, svědění kůže, vyrážku podobnou kopřivce a vyrážku na kůži po oslunění,
- dehydratace (ztráta příliš velkého množství vody z těla),
- pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení,
- průjem,
- abnormální výsledky jaterních testů.

Vzácné – postihují až 1 z 1000 lidí
- onemocnění jater (hepatitida).

Velmi vzácné – postihují až 1 z 10 000 lidí
- bolest na hrudi, pomalý tep srdce, vysoký krevní tlak nebo pomalý pulz,
- zvracení krve (opakovaná hemateméza), přítomnost nadměrného množství tuku ve stolici (steatorea),
- zánět sliznic v ústech (stomatitida), změněná frekvence stolice (změněná defekace),
- vypadávání nebo změna zbarvení vlasů,
- abnormální metabolismus glukózy (diabetes; lékař možná bude chtít ověřit měřením hladiny cukru v krvi),
- vysoká hladina cholesterolu v krvi (hyperlipidemie),
- deprese,
- kóma,
- slabost, necitlivost, nestabilita při stání či chůzi, neschopnost hýbat svaly (paralýza) nebo ztráta vědomí,
- neschopnost ovládat pohyby svalů (ataxie),
- pocit brnění, lechtání, píchání nebo pálení kůže (parestezie),
- bolest hlavy, závrať, ospalost nebo poruchy zraku,
- zákal oka (šedý zákal-katarakta),
- změna chuti,
- krev v moči (hematurie),
- mužská neplodnost nebo erektilní dysfunkce,
- zvětšení prsů jak u mužů, tak u žen,
- nahromadění tekutin vedoucí ke zduření (edém), zejména v oblasti kotníků.,
- bolesti svalů,
- bolestivý kožní nežit (furunkulóza),
- poškození nervů, které může způsobovat necitlivost, bolest a slabost.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Duzallo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivý přípravek již není registrován

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Duzallo obsahuje
Léčivými látkami jsou allopurinolum a lesinuradum.
Jedna potahovaná tableta Duzallo 300 mg / 200 mg obsahuje allopurinolum 300 mg a lesinuradum 200 mg.

Dalšími složkami jsou:
- jádro tablety: hyprolóza, mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, krospovidon, magnesium-stearát
- obal tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetin, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

Jak přípravek Duzallo vypadá a co obsahuje toto balení
Duzallo 300 mg / 200 mg potahované tablety jsou oranžové a mírně hnědavé podlouhlé tablety, která mají na jedné straně vyraženo „LES200“ a „ALO300“.

Tablety Duzallo 300 mg / 200 mg jsou k dispozici v blistrových baleních po 10, 30 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

Léčivý přípravek již není registrován

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
Τηλ: + 49 241 569-0

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

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

Polska
Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Léčivý přípravek již není registrován

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
Grunenthal 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

Léčivý přípravek již není registrován

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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