

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duzallo 200 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Duzallo 300 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Duzallo 200 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg allopurinooli ja 200 mg lesinuraadi.

Teedaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 102,6 mg laktoosi (monohüdraadina).

Duzallo 300 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg allopurinooli ja 200 mg lesinuraadi.

Teedaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 128,3 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Duzallo 200 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvaturossad piklikud õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 7 x 17 mm.
Õhukese polümeerikattega tablettide ühel küljel on graveering „LES200“ ja „ALO200“.

Duzallo 300 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranžid ja kergelt pruunikad piklikud õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 8 x 19 mm.
Õhukese polümeerikattega tablettide ühel küljel on graveering „LES200“ ja „ALO300“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Duzallo on näidustatud hüperurikeemia raviks podagra täiskasvanutele, kellel ainuüksi allopurinooli piisava annusega ei saavutatud seerumi kusihappesisalduse sihtväärtust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne patsiendi üleviimist Duzallole tuleb tiitrimisega kindlaks määrata allopurinooli sobiv annus.

Duzallo annuse valik oleneb eraldi tablettina võetud allopurinooli annusest.

Duzallo soovitatav annus on üks tablett (200 mg/200 mg või 300 mg/200 mg) üks kord ööpäevas. See on ka Duzallo maksimaalne ööpäevane annus (vt lõik 4.4).

Patsiendid, keda ravitakse allopurinooli suuremate annustega kui 300 mg, võib üle viia Duzallole annuses 200 mg/200 mg või annuses 300 mg/200 mg ning neile tuleb täiendavalt manustada allopurinooli Duzallole üleminekuelse allopurinooli koguanuse saavutamiseks.

Patsiente tuleb juhendada tarvitama piisavalt vedelikku.

Patsiente tuleb teavitada, et selle juhendi eiramine võib suurendada neerudega seotud kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 4.4).

Seerumi kusihappesisalduse sihtväärtus on alla 6 mg/dl (360 µmol/l). Sõlmedega või püsivate sümptomitega patsientidel on sihtväärtus < 5 mg/dl (300 µmol/l). Kusihappesisaldust seerumis võib analüüsida 4 nädala möödumisel, et vajadusel ravi kohandada seerumi kusihappe sihtväärtuse saavutamiseks. Kaaluda tuleb podagra ägenemise profülaktilist ravi muude ravimitega (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Vanusepõhine annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2), samas on eakatel patsientidel neerufunktsiooni aeglustumine tõenäolisem (vt annuse määramise soovitusel neerukahjustuse korral). Kogemused väga eakate patsientidega (≥ 75-aastased) on piiratud.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min), lõppstaadiumis neeruhaigusega, dialüüsravi saavatele või siiratud neeruga patsientidele on Duzallo vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Toimemehhanismile tuginedes ei pruugi lesinuraad olla nendel patsientidel efektiivne (vt lõik 5.1). Duzallot tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle CrCl on 30 kuni < 45 ml/min (patsientidel, kelle hinnanguline CrCl (eCrCl) on < 45 ml/min, on lesinuraadi kasutamise kogemused piiratud).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klassid A ja B) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Kuna raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Duzallot uuritud, ei ole soovitusi Duzallo annuse määramise kohta võimalik anda.

Lapsed

Duzallo ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Duzallot tuleb võtta hommikuti koos toidu ja veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Tuumorilüüsi sündroomi või Leschi-Nyhani sündroom.

Raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min), lõppstaadiumis neeruhaigusega, siiratud neeruga või dialüüsravi saavad patsiendid (vt lõik 4.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaasuv kardiovaskulaarne haigus

Duzallot ei soovitata kasutada ebastabiilse stenokardia, New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) III või IV klassi südamepuudulikkuse, ravile allumatu hüpertensiooni või hiljuti (viimase 12 kuu jooksul) esinenud müokardi infarkti, insuldi või süvaveeni tromboosiga patsientidel, kuna neil on lesinuraadi kasutamise kohta andmeid piiratud hulgal. Stabiilses seisundis olevate kardiovaskulaarhaigusega patsientide kasu/riski suhet tuleb hinnata igal üksikjuhul eraldi, arvestades kusihappesisalduse langetamisest tulenevat kasu vs. südamega seotud kõrvaltoimete tekkeriski võimalikku suurenemist (vt lõik 4.8).

Neerudega seotud kõrvaltoimed

200 mg lesinuraadi ja allopurinooli kombinatsioonravi seostati sagedama seerumi kreatiniinisalduse suurenemisega, mis on seotud kusihappe suurenenud eritumisega neerude kaudu. Pärast Duzallo-ravi algust võib esineda neerufunktsiooniga seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

Neerufunktsiooni tuleb hinnata enne Duzallo-ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt jälgida (nt 4 korda aastas) lähtuvalt kliinilistest kaalutlustest nagu ravieelne neerufunktsioon, hüповoleemia, kaasuvad haigused ja samaaegselt võetavad ravimid. Patsiente, kelle seerumi kreatiniinisaldus on suurem kui 1,5-kordne ravieelne väärtus, tuleb hoolikalt jälgida. Kui seerumi kreatiniinisaldus on tõusnud kõrgemale kui kahekordne ravieelne väärtus või kui seerumi absoluutne kreatiniinisaldus ületab 4,0 mg/dl, tuleb Duzallo-ravi katkestada. Patsientidel, kes teatavad kusihappest tingitud ägedale nefropaatialle osutada võivatest sümptomitest, sealhulgas valust küljes, iiveldusest või oksendamisest, tuleb ravi katkestada ja viivitamatult mõõta seerumi kreatiniinisaldust. Duzallo-ravi ei tohi uuesti alustada, kui kõrvalekalletele seerumi kreatiniinisalduses ei ole leitud muud seletust.

CYP2C9 genotüübi toime

Patsiente, kellel on teadaolevalt madal CYP2C9 aktiivsus, tuleb ravida ettevaatusega, kuna neerudega seotud võimalike kõrvaltoimete tekkerisk võib olla suurem (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Ülitundlikkussündroom, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)

Allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda mitmel erineval moel, sh makulopapulaarse eksanteemi, ülitundlikkussündroomi (tuntud ka kui DRESS – ravimlööve, millega kaasnevad eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid) ja SJS/TEN-ina. Ülitundlikkussündroomi ja SJS/TEN-iga patsientidel ei tohi ravi uuesti alustada. Nahal avalduvate ülitundlikkusreaktsioonide leevendamisel võib kasu olla kortikosteroididest.

Duzallo ja kõigi allopurinooli lisaannuste manustamine tuleb peatada kohe pärast allopurinoolist põhjustatud nahalööbe esmakordset avaldumist või muude allergilisele reaktsioonile viidata võivate nähtude ilmnemisel. Vajadusel tuleb osutada asjakohast arstiabi.

Aeglustunud neerufunktsiooniga patsientidel, kes saavad samaaegselt diureetikume (eeskätt tiasiide) ja Duzallot, võib sagedamini esineda ülitundlikkusreaktsioone allopurinoolile (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

HLA-B*5801 alleel

HLA-B*5801 alleeli puhul on näidatud seost allopurinooliga seotud ülitundlikkussündroomi ja SJS/TEN-i tekkeriskiga. HLA-B*5801 alleeli esineb erinevates etnilistes rühmades erineval määral: han-hiinlastel kuni 20% rahvastikust, Tais 8...15%, Koreas ligikaudu 12% rahvastikust ning Jaapani või Euroopa päritolu inimestel 1...2% rahvastikust. Patsiendirühmades, kus seda alleeli esineb sageli, tuleb enne allopurinoolravi alustamist kaaluda HLA-B*5801 sõeluuringu tegemist. Lisaks võib nendel patsientidel riski suurendada ka krooniline neeruhaigus. Kui han-hiinlastel või Tai või Korea päritolu patsientidel ei ole võimalik HLA-B*5801 genotüüpi määrata, tuleb enne ravi alustamist põhjalikult hinnata ja võrrelda ravimist saadavat kasu ning suurenda võivaid riske. Teistes patsiendirühmades ei ole genotüpeerimist kehtestatud. Kui patsient on teadaolevalt HLA-B*5801 kandja (eriti, kui tegu on han-hiinlaste, Tai või Korea päritolu inimestega), tohib allopurinoolravi alustada ainult siis, kui muid mõistlikke ravivalikuid ei ole ja arvatakse, et kasu ületab riski. Ülitundlikkussündroomi või SJS/TEN-i nähtude tekke suhtes tuleb olla eriti valvas ja patsienti tuleb teavitada vajadusest peatada ravi kohe esimeste sümptomite avaldumisel.

Ka HLA-B*5801 alleelita patsientidel võib sellegipoolest tekkida SJS/TEN, olenemata nende etnilisest taustast.

Podagra ägenemine (podagrahood)

Pärast Duzallo-ravi alustamist võib esineda podagra ägenemist. See on tingitud seerumi kusi happesisalduse vähenemisest, mis põhjustab kudesse ladestunud kusi happe mobiliseerumist. Kaaluda tuleb podagra ägenemise profülaktilist ravi muude ravimitega (vt lõik 4.2). Podagrahoogu tõttu ei ole vaja Duzallo-ravi lõpetada. Podagrahoogu tuleb ravida Duzallo-raviga samaaegselt, lähtudes iga patsiendi individuaalsetest vajadustest. Jätkuv Duzallo-ravi vähendab podagrahoogude esinemissagedust.

Ureeteri ummistumine uraatkividega

Adekvaatne allopurinoolravi viib neeruvaagna suurte uraatkivide lahustumiseni, mistõttu on kaduvväike võimalus ureeteri ummistumiseks.

Kilpnäärme talitlushäired

Pikaajalises avatud jätku-uuringus täheldati pikaajalist allopurinoolravi saanud patsientidel (5,8%) TSH sisalduse suurenemist ($> 5,5 \mu\text{RÜ/ml}$). Allopurinooli kasutamisel kilpnäärme funktsioonihäiretega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Kliiniliselt olulised koostoimed teiste ravimpreparaatidega

CYP3A substraadid

Lesinuraad on nõrk kuni mõõdukas CYP3A indutseerija (vt lõik 4.5). Lesinuraadi indutseerivat toimet võib oodata 2...3 nädalat pärast pidevat manustamist koos Duzalloga. Patsientidel, kes kasutavad lipiididesisaldust langetavaid CYP3A tundlikke substraate (nagu lovastatiin või simvastatiin) või antihüpertensiivse toimega ravimpreparaate (nagu amlodipiin, felodipiin või nisoldipiin), on soovitatav lipiide ja vererõhku täiendavalt jälgida, kuna nende ravimite efektiivsus võib olla vähenenud (vt lõik 4.5).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed ja implanteeritavad vormid, võivad Duzalloga koosmanustamisel osutada ebausaldusväärseteks. Fertiilses eas naised peavad Duzallo võtmise ajal kasutama täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid ja mitte lootma ainult hormonaalsele kontratseptsioonile (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Laktoositalumatus

Duzallo sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kooskasutamine järgmiste ravimitega ei ole soovitatav:

Salitsülaadid ja mitteselektiivsed urikosuurilised toimeained nagu probenetsiid

Suuremates annustes kui 325 mg ööpäevas manustatud salitsülaadid võivad vähendada lesinuraadi kusihappesisaldust langetavat toimet ja selliseid annuseid ei tohi koos Duzalloga manustada. Salitsülaatidele annustes kuni 325 mg ööpäevas (st kardiovaskulaarseks kaitseks) piirangud puuduvad. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati patsientidel, kes said koos allopurinooli või febüksostaadiga väikestes annustes atsetüülsalitsüülhapet, püsivat kusihappesisalduse langust seerumis.

Allopurinooli peamine metaboliit oksüpurinool, millel on iseenesest ravitoime, eritatakse sarnaselt uraatidega neerude kaudu.

Seega võivad teadaoleva mitteselektiivse urikosuurilise toimega ravimpreparaadid nagu probenetsiid või suurtes annustes salitsülaadid kiirendada oksüpurinooli eritumist. See võib vähendada allopurinooli sisaldava Duzallo ravitoimet, kuid selle toime olulisust tuleb hinnata iga patsiendi puhul eraldi.

Ampitsilliin/amoksitsilliin

Samaaegselt allopurinooliga ampitsilliini või amoksitsilliini saavatel patsientidel on teatatud nahalöövete esinemissageduse suurenemisest võrreldes patsientidega, kes ei saanud kumbagi nimetatud antibiootikumi. Teatatud seose põhjus ei ole kindlaks tehtud. Siiski soovitatakse patsientidel, kes saavad Duzallot (mille üks toimeaine on allopurinool), kasutada ampitsilliini või amoksitsilliini asemel võimalusel teisi sobivaid ravimeid.

Didanosiin

Didanosiini saanud tervetel vabatahtlikel ja HIV-patsientidel täheldati samaaegse allopurinoolravi (300 mg ööpäevas) korral didanosiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja kõveraalse pindala (AUC) väärtuste suurenemist ligikaudu kaks korda; lõplik poolväärtusaeg jäi muutumatuks. Nende kahe toimeaine koosmanustamine ei ole üldiselt soovitatav. Kui kooskasutamine on vältimatu, võib vajalikuks osutada didanosiini annuse vähendamine ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Epoksiidhüdrolaasi inhibiitorid (nt valproehape, valpromiid)

Mikrosomaalse epoksiidhüdrolaasi (mEH) inhibiitorid (nt valproehape, valpromiid) võivad mõjutada lesinuraadi metabolismi. Duzallot ei tohi manustada koos mEH inhibiitoritega.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvestada järgnevaga:

Diureetikumid

Allopurinooli manustamisel koos diureetikumidega, eeskätt tiasiididega, ning eriti neerukahjustuse korral, on teatatud ülitundlikkuse riski suurenemisest (vt lõik 4.4 ja lõik 5.1).

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid

Allopurinooli ja AKE inhibiitorite kooskasutamine võib suurendada ülitundlikkusriski, eriti juhul, kui patsiendil on eelnevalt neerukahjustus.

6-merkaptopuriin ja asatiopriin

Kui annuseid ei vähendata, võib 6-merkaptopuriini ja asatiopriini sisaldus seerumis tõusta toksilise määraneni. Patsientidel, kes võtavad Duzallot (mille üks toimeaine on allopurinool) ja 6-merkaptopuriini või asatiopriini, tuleb 6-merkaptopuriini või asatiopriini annus vähendada 25%-le kavandatud annusest. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ravivastuse ja mürgistusnähtude ilmnemise suhtes.

Tsütostaatikumid

Allopurinooli ja tsütostaatikumide (nt tsüklofosfamiid, doksorubiin, bleomütsiin, prokarbasiin, alküülivad ained) koosmanustamisel esineb vere düskraasiaid sagedamini kui ainult nende toimeainete manustamisel.

Seetõttu tuleb regulaarselt jälgida kliinilise vere analüüsi.

Vidarabiin (adeniinarabinosiid)

Tõendid viitavad võimalusele, et adeniinarabinosiidi poolväärtusaeg plasmas suureneb allopurinooli juuresolekul ning seetõttu tuleb nende kahe toimeaine koosmanustamisel patsiente eriti hoolikalt jälgida mürgistusnähtude avaldumise suhtes.

CYP3A substraadid

CYP3A nõrk kuni mõõdukas indutseerimine lesinuraadi poolt võib vähendada koosmanustatud ravimite, mis on CYP3A tundlikud substraadid, plasmakontsentratsiooni. Tervetel uuritavatel tehtud lesinuraadi ja CYP3A substraatide koostoimeuuringutes vähendas lesinuraad sildenafili ja amlodipiini plasmakontsentratsioone. HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel, mis on CYP3A tundlikud substraadid, võib esineda koostoimeid lesinuraadiga. Kesksetes kliinilistes uuringutes vajas suurem osa patsientidest, kes kasutasid lipiididesisaldust langetavaid või antihüpertensiivseid ravimpreparaate, mis olid ühtlasi CYP3A substraadid, kooskasutatava ravimi muutmist, kui neid raviti 200 mg lesinuraadi ja ksantiini oksüdaasi inhibiitori kombinatsiooniga võrreldes patsientidega, keda raviti platseebo ja ksantiini oksüdaasi inhibiitori kombinatsiooniga (vastavalt 35% vs. 28%). Tuleb arvestada samaaegselt kasutatavate CYP3A substraatide ravimite efektiivsuse vähenemise võimalusega ning nende toime efektiivsust (nt vererõhku ja kolesterooli sisaldust) tuleb jälgida (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Kooskasutamisel võib allopurinool suurendada tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni. Tuleb arvestada tsüklosporiinile omaste kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise võimalusega. Samaaegselt manustatud lesinuraad võib nõrga kuni mõõduka CYP3A indutseerijana seda toimet vähendada või selle lõpuks kõrvaldada. Vastavad andmed aga puuduvad. Siirikuga patsientidel tuleb sageli mõõta tsüklosporiini kontsentratsiooni ning vajadusel kohandada tsüklosporiini annust, seda eriti Duzallo-ravi alustamisel või lõpetamisel.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Lesinuraad on nõrk kuni mõõdukas CYP3A indutseerija ning võib seetõttu langetada mõne hormonaalse rasestumisvastase vahendi plasmakontsentratsioone, vähendades seeläbi kontratseptiivset efektiivsust (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

CYP2B6 substraadid

In vitro andmete kohaselt võib lesinuraad olla nõrk CYP2B6 indutseerija, kuid seda koostoimet ei ole kliiniliselt uuritud. Seetõttu on lesinuraadiga koosmanustamisel soovitatav jälgida patsiente CYP2B6 substraatide (nt bupropioon, efaviirens) efektiivsuse vähenemise suhtes.

Tervetel uuritavatel või podagra patsientidel tehtud koostoimeuuringute põhjal ei ole lesinuraadil kliiniliselt olulisi koostoimeid MSPVA-de (naprokseen ja indometatsiin) ega kolhitsiiniga.

Teofülliin

Teatatud on allopurinooli kasutamisest tingitud teofüllüüni ainevahetuse inhibeerimisest. Inimestel saab seda toimemehhanismi selgitada ksantiini oksüdaasi osalusega teofüllüüni biotransformatsioonis. Duzallo-ravi saavatel patsientidel tuleb jälgida teofüllüüni sisaldust.

Kloorpropamiid

Kui Duzallot, mille üks toimeaine on allopurinool, manustatakse koos kloorpropamiidiga halvenenud

neerufunktsiooniga patsientidele, võib sellega kaasneda hüpopglükeemilise toime pikenemise risk.

CYP2C9 inhibiitorid ja indutseerijad

Lesinuraadi kontsentratsioon tõuseb CYP2C9 inhibiitoritega koosmanustamisel. Mõõdukas CYP2C9 inhibiitor flukonasool suurendas lesinuraadi AUC (56%) ja C_{max} -i (38%) näitajaid ning samuti uriiniga muutumatu kujul eritunud lesinuraadi kogust. Teised mõõdukad CYP2C9 inhibiitorid, nagu amiodaroon, mõjutavad lesinuraadi farmakokineetikat eeldatavalt sarnasel määral. Seetõttu soovitatakse mõõdukaid CYP2C9 inhibiitoreid kasutataval patsientidel olla Duzallo kasutamisel ettevaatlik. Manustamisel koos CYP2C9 indutseerijatega (nt karbamasepiin, mis on mõõdukas CYP2C9 indutseerija) võib eeldada lesinuraadi kontsentratsiooni vähenemist. Duzallo manustamisel koos CYP2C9 indutseerijatega tuleb patsiente jälgida ravimi efektiivsuse vähenemise osas.

Kumariini tüüpi antikoagulandid

Eksperimentaaltingimustes on täheldatud koostoimet allopurinooli ja kumariinide vahel. Leiu kliiniline tähtsus on ebaselge. Kui suukaudseid antikoagulante kasutavale patsiendile manustatakse Duzallot, tuleb arvestada võimaliku koostoimega. Kõiki kumariini tüüpi antikoagulante saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Alumiiniumhüdroksiid

Samaaegsel kasutamisel alumiiniumhüdroksiidiga võib allopurinooli sisaldavate ravimpreparaatide toime nõrgeneda. Nende ravimpreparaatide kasutamise vahele peab jääma vähemalt kolmetunnine intervall.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lesinuraadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad ja allopurinooli kohta on andmeid piiratud hulgal.

Lesinuraadiga tehtud loomkatset ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet.

Allopurinooliga tehtud loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Duzallo kasutamist raseduse ajal. Fertiilses eas naised ei tohi Duzallo-ravi ajal jääda lootma ainult hormonaalsetele rasestumisvastastele vahenditele (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed ja implaneeritavad ravimvormid) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Allopurinool ja selle metaboliit oksipurinool erituvad rinnapiima. Duzallo kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.

Fertiilsus

Lesinuraadi ja allopurinooli toimet inimeste viljakusele ei ole uuritud.

Lesinuraad ei avaldanud toimet isaste ja emaste rottide paaritumisele ega viljakusele.

Rottide ja küülikutega tehtud reproduktiivsusuuringutes, kus kasutatud annused olid kuni 20 korda suuremad kui inimestele ettenähtud tavaannused, mõju viljakusele ei tuvastatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lesinuraad ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Kuna allopurinoolraviga patsientidel on teatatud kõrvaltoimetest, nagu unisus, vertiigo ja ataksia (vt lõik 4.8), peavad patsiendid enne autojuhtimist, masinatega töötamist või ohtlikes toimingutes osalemist olema piisavalt kindlad, et Duzallo ei avalda kahjulikku toimet nende autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lesinuraadi 200 mg annuse ohutust hinnati III faasi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes (k.a jätku-uuringud). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed 200 mg lesinuraad-ravi ajal olid gastroösofageaalne reflukshaigus, peavalu ja kreatiniinisalduse suurenemine veres. Raskeid kõrvaltoimeid, nagu neerupuudulikkust, neerukahjustust ja neerukivitõbe esines aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100-st) (vt tabel 1). Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed olid valdavalt kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid lesinuraadravi jätkudes. Kõige sagedamini lesinuraadravi katkestamist põhjustav kõrvaltoime oli kreatiniinisalduse suurenemine veres (esinemissagedus 0,8%).

Allopurinooli kõrvaltoimed võivad oma esinemissageduselt erineda, olenevalt manustatud annusest ja sellest, kas ravimit manustati kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimed on liigitatud lähtuvalt esinemissagedusest ja organsüsteemi klassist. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mis on kliiniliste uuringute käigus tuvastatud patsientidel, kes said 200 mg lesinuraadi üks kord ööpäevas kombinatsioonis allopurinooliga, ja allopurinooli monoterapia teadaolevad kõrvaltoimed.

Tabel 1. Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klassifikatsioon	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Gripp			Furunkul
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid)</i>				Angioimmunoblastne T-rakuline lümfoom
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>				Agranulotsütoos*, aplastiline aneemia*, trombotsütopeenia*
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		Ülitundlikkus**		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Dehüdratsioon		Suhkurtõbi, hüperlipideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>				Depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu			Kooma, halvatus, ataksia, neuropaatia, paresteesia, uimasus/unisus, düsgeusia
<i>Silma kahjustused</i>				Katarakt, nägemishäired (nägemispuue ja hägusnägemine), makulopaatia
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				Vertiigo
<i>Südame häired</i>				Stenokardia, bradükardia
<i>Vaskulaarsed häired</i>				Hüpertensioon
<i>Seedetrakti häired</i>	Gastroösofageaalne reflukshaigus	Iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus		Korduv hematemees, steatorröa, stomatiit, muutused roojamissageduses
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	Hepatiit	

Organsüsteemi klassifikatsioon	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Lööve			Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, ravimlööve, alopeetsia, muutused juuksevärvis
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>				Müalgia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Neerupuudulikkus* **, neerukahjustus, nefrolitiaas	Urolitiaas	Hematuuria, asoteemia
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				Meeste viljatus, erektsioonihäired, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>				Ödeem, üldine halb enesetunne, astenia
<i>Uuringud</i>	Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres****, kreatiniinisalduse suurenemine veres			

* Väga harva on teatatud trombotsütopeeniast, agranulotsütoosist ja aplastilisest aneemiast, eriti neeru- ja/või maksakahjustusega uuritavatel.

** Valgusdermatoos, valgustundlikkuse reaktsioon, allergiline dermatiit, pruuritus ja urtikaaria.

*** Hõlmab termineid „neerupuudulikkus“, „krooniline neerupuudulikkus“ ja „äge neerupuudulikkus“.

**** Kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisalduse suurenemise juhtudel ei teatud asjakohastes uuringutes mingit mõju vaba T4 sisaldusele, samuti ei viidanud TSH sisaldus subkliinilisele hüpötüreoidismile.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerudega seotud kõrvaltoimed

Duzallo, mille üks toimeaine on lesinuraad, põhjustab kusihaapeerituse suurenemist neerude kaudu, mis võib põhjustada kreatiniinisalduse ajutist suurenemist seerumis, neerudega seotud kõrvaltoimeid ja neerukive (vt lõik 5.1).

Kardiovaskulaarne ohutus

Kombinatsioonravi randomiseeritud topeltplimedates platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes (CLEAR1 ja CLEAR2) ei täheldatud kinnitatud raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE, ingl *major adverse cardiovascular events*) esinemissageduse suurenemist (vt lõik 5.1).

Ülitundlikkus

Lesinuraadi kasutamisel kliinilise programmi raames teatati harvadest ülitundlikkuse (valgusdermatoos, valgustundlikkuse reaktsioon, allergiline dermatiit, pruuritus ja urtikaaria) juhtudest. Ükski kõrvaltoimetest ei olnud raske ega vajanud haiglaravi.

Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda palaviku, nahareaktsioonide, külmavärinate ja artralgiaga. Hilinenud mitut elundit haarav ülitundlikkusreaktsioon (tuntud ka kui ülitundlikkussündroom või DRESS), millega kaasneb palavik, lööve, vaskuliit, lümfadenopaatia, pseudolümfoom, aralgia, leukopeenia, eosinofiilia, hepatosplenomegalia, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ja kadunud sapijuha sündroom (maksasiseste sapijuhade hävimine ja kadumine), mis võivad esineda erinevates kombinatsioonides. Kahjustada võivad ka teised elundid (nt maks, kopsud, neerud, kõhunääre, südamelihased ja käärsool). Kui sellised reaktsioonid ilmnevad, ja seda võib juhtuda mis tahes hetkel ravi ajal, tuleb Duzallo-ravi kohe ja jäädavalt lõpetada.

Ülitundlikkussündroomiga patsientidel ei tohi ravi uuesti alustada.

Üldiste ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel on patsiendil tavaliselt esinenud neeru- ja/või maksafunktsiooni häire, eriti surmaga lõppenud juhtumite korral.

Nahareaktsioonid

Nahareaktsioonid on kõige sagedasemad ja võivad tekkida ravi igal ajahetkel. Need võivad olla kihelevad, makulopapulaarsed, mõnikord ketendavad, mõnikord purpuralaadsed ja harva eksfoliatiivsed, nt SJS/TEN. SJS-i ja TEN-i või muude raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk on suurim esimeste ravinädalate jooksul. SJS/TEN-iga patsientidel ei tohi ravi uuesti alustada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lesinuraad

Üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub ja üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks tehtud.

Allopurinool

Kirjanduse põhjal, ning pärast allopurinooli ühekordse 20 g annuse allaneelamist tekkisid ühel patsiendil sellised sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja peapööritus. Teisel patsiendil ei põhjustanud 22,5 g allopurinooli mingeid kõrvaltoimeid. Spetsiifiline antidoot on teadmata.

Üleannustamise kahtlusel tuleb patsiente ravida sümptomaatiliste ja toetavate meetmetega, sh tagada adekvaatne hüdratsioon. Eriti asatiopriini või 6-merkaptopuriini koosmanustamisel on näidustatud

imendumist pidurdavate või eritumist kiirendavate meetmete, nt hemodialüüsi (hemodialüüsi võib kaaluda raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel) kasutamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: podagravastased preparaadid, kusihappe moodustumist inhibeerivad preparaadid.

ATC-kood: M04AA51

Toimemehhanism

Duzallo sisaldab lesinuraadi ja allopurinooli, kaht hüperurikeemiavastast toimeainet, mille toimemehhanismid täiendavad teineteist.

Lesinuraad on selektiivne kusihappe tagasiimendumise inhibiitor, mis inhibeerib kusihappe transporterit URAT1. URAT1 vastutab suurema osa filtreeritud kusihappe tagasiimendumise eest neerutuubulite valendikust. URAT1 inhibeerides kiirendab lesinuraad kusihappe eritumist ning langetab seega kusihappesisaldust seerumis. Lesinuraad inhibeerib ka kusihappe transporterit OAT4, mis on seotud diureetikumidest tingitud hüperurikeemiaga.

Ksantiini oksüdaasi inhibiitoriga kooskasutamisel kiirendab lesinuraad kusihappe eritumist ja piirab selle tootmist, langetades seega veelgi kusihappesisaldust seerumis.

Allopurinool on ksantiini oksüdaasi inhibiitor. Allopurinool ja selle peamine metaboliit oksüpurinool langetavad kusihappesisaldust plasmas ja uriinis ksantiini oksüdaasi inhibeerimise teel. Ksantiini oksüdaas katalüüsib hüpoksantiini oksüdeerimist ksantiiniks ning ksantiini oksüdeerimist kusihappeks. Lisaks puriini katabolismi pärssimisele mõnedel, kuid mitte kõikidel hüperurikeemilistel patsientidel, toimub puriini *de novo* biosünteesi pärssimine hüpoksantiini-guaaniini fosforibosültransferaasi tagasisidemehhanismide inhibeerimise kaudu. Allopurinooli muude metaboliitide hulka kuuluvad allopurinoolribosiid ja oksüpurinool-7-ribosiid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üks kord ööpäevas manustatud 200 mg lesinuraadi efektiivsust kombinatsioonis allopurinooliga hinnati kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (CLEAR1 ja CLEAR2), kus osales 812 hüperurikeemia ja podagra täiskasvanud patsienti (11% patsientidest olid eakad, ≥ 65 -aastased). Mõlemad uuringud kestsid 12 kuud ning patsientidele tehti lesinuraadravi esimese 5 kuu jooksul podagrahoogude profülaktikat kolhitsiini või MSPVA-dega.

Duzallo ebapiisava ravivastusega uuritavatel

Uuringutesse CLEAR1 ja CLEAR2 kaasati podagra patsiendid, kes said allopurinooli stabiilses, vähemalt 300 mg annuses (või 200 mg, kui uuritaval oli mõõdukas neerukahjustus), kelle kusihappesisaldus seerumis oli üle 6,5 mg/dl ja kellel oli eelneva 12 kuu jooksul esinenud vähemalt kaks podagrahoogu. Mõlemas uuringus osalenud patsientidest 61%-l oli ravieelselt kerge või mõõdukas neerukahjustus ja 19%-l olid podagra sõlmed. Patsiendid jätkasid neile määratud allopurinooliannusega ning randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 saama üks kord ööpäevas 200 mg lesinuraadi, 400 mg lesinuraadi või platseebot.

Nii uuringus CLEAR1 kui ka CLEAR2 oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja seerumi kusihappesisalduse sihtväärtuse (< 6 mg/dl 6. ravikuuks) saavutanud patsientide osakaal. Mõlemas uuringus saavutas märkimisväärselt rohkem üks kord ööpäevas 200 mg lesinuraadi ja ≥ 300 mg (mõõduka neerukahjustusega uuritavatel ≥ 200 mg ööpäevas) allopurinooli kombinatsioonravi saanud patsientidest seerumi kusihappesisalduse sihtväärtuse (< 6 mg/dl 6. ja 12. ravikuuks) kui platseebo ja allopurinooli kombinatsiooniravi rühmas (vt tabel 3).

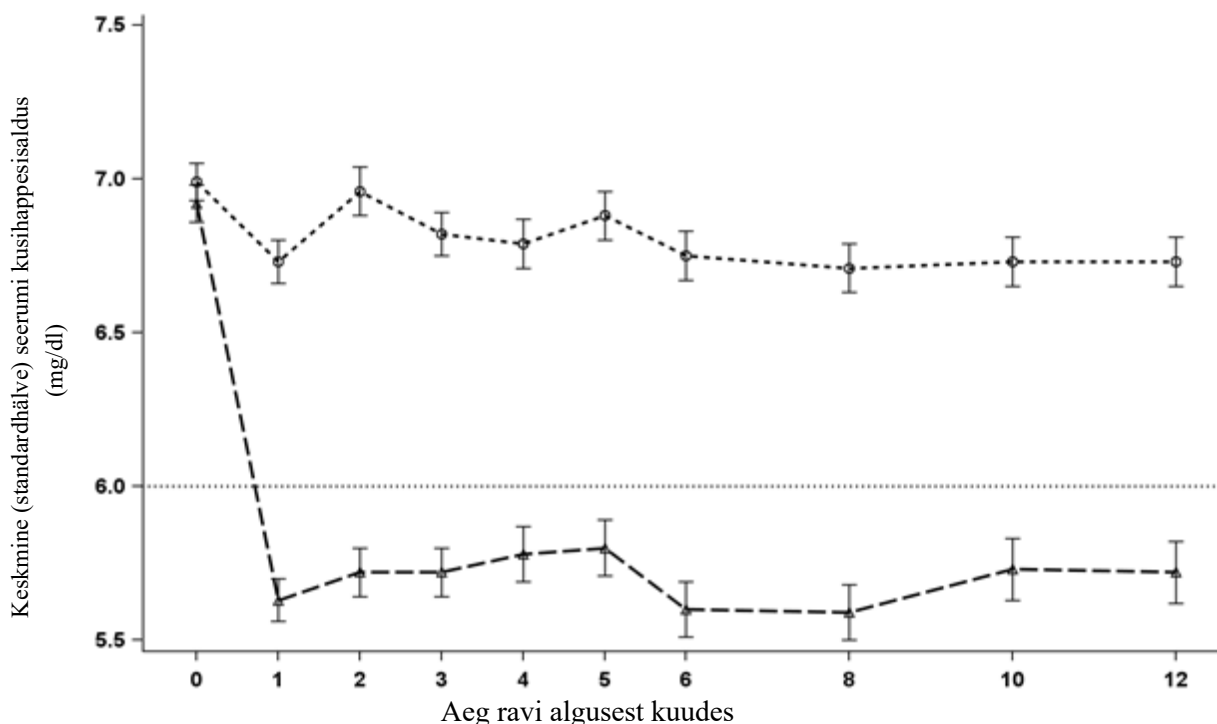
Püsiva ravivastuse stabiilsus tõendati suuremal osal patsientidest, keda raviti 200 mg lesinuraadi ja allopurinooli kombinatsiooniga ning kes saavutasid kolmel järjestikusel uuringuviisil (4., 5. ja 6. kuul) seerumi kusihappesisalduse sihtväärtuse võrreldes platseebo ja allopurinooli kombinatsioonravi rühma patsientidega (vt tabel 3).

Tabel 3. Seerumi kusihappesisalduse sihtväärtuse (< 6 mg/dl) saavutanud patsientide osakaal lesinuraadi ja allopurinooli kombinatsioonravi rühmas – uuringute CLEAR1 ja CLEAR2 koondandmed

	Seerumi kusihappesisalduse sihtväärtuse (< 6,0 mg/dl) saavutanud patsientide osakaal N (%)		Osakaalude erinevus (95% CI)
Ajapunkt	Platseebo + allopurinool N = 407	200 mg lesinuraadi + allopurinool N = 405	200 mg lesinuraadi vs. platseebo
4., 5., 6. kuu	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
6. kuu	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
12. kuu	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Platseeboga võrreldes langetas allopurinoolile lisatud lesinuraad seerumi keskmist kusihappesisaldust, mis püsis ravi jätkavatel patsientidel pikaajaliselt (vt joonis 1).

Joonis 1. Keskmised seerumi kusihappesisaldused lesinuraadi ja allopurinooli kombinatsioonravi kliiniliste uuringute koondandmete põhjal patsientidel, kelle ravivastus allopurinooli monoteeraapiale oli ebapiisav (seerumi kusihappesisaldus ≥ 6 mg/dl)



Ravirühm: --o-- platseebo + allopurinool, --Δ-- 200 mg lesinuraadi + allopurinool

Mõlemas uuringus saavutas suurem osa 200 mg lesinuraadi ja allopurinooli kombinatsioonravi saanud patsientidest seerumi kusihappesisalduse sihtväärtuse (< 5 mg/dl 6. ravikuuks) kui platseebo ja allopurinooli kombinatsiooniravi rühmas (CLEAR1: 29% vs. 10%; CLEAR2: 35% vs. 5%).

Esmane tulemusnäitaja neerukahjustusega patsientidel

Kooskõlas üldpopulatsiooni andmetega oli 6. kuuks seerumi kusihappesisalduse sihtväärtuse saavutanud kerge või mõõduka neerukahjustusega (eCrCl 30...89 ml/min) patsientide osakaal 200 mg lesinuraadi rühmas 56% võrreldes 29%-ga platseeborühmas (lisatuna allopurinoolile annusevahemikus 200...900 mg).

Kliinilised lõpptulemused – ravi vajavad podagrahood

Randomiseeritud uuringute viimasel kuuel kuul (pärast podagrahoo profülaktika lõpetamist täiendavate ravimitega) oli ravi vajavate podagrahoogude esinemissagedus harv ja võrreldav platseeboga; vastav mediaanskoor oli mõlemas rühmas null. Pikaajalistes kontrollita jätku-uuringutes langes ravi vajavate podagrahoogude esinemissagedus täiendavalt 60%-l uuritavatest, kes kaasati jätku-uuringutesse ning kes jätkasid ravi 200 mg lesinuraadiga kombinatsioonis allopurinooli või febüksostaadiga kuni ühe täiendava raviaasta jooksul.

Kliinilised lõpptulemused – tiasiidide samaaegne kasutamine

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati patsientidel, kes said koos allopurinooliga tiasiiddiureetikume, püsivat kusihappesisalduse langust seerumis.

Kliinilised lõpptulemused – neerudega seotud kõrvaltoimed

Kahes 12 kuud kestnud platseebokontrolliga uuringus, kus võrreldi lesinuraadi ja allopurinooli kombinatsiooni ning allopurinooli monoterapiat (platseebo), suurenes seerumi kreatiniinisaldus 1,5 ja 2 korda võrreldes ravieelsete näitajatega 4,4%-l 200 mg lesinuraadi saanud patsientidest vs. 2,2%-ga platseeborühmas; kreatiniinisalduse suurenemist rohkem kui 2 korda võrreldes ravieelsete näitajatega esines 1,5%-l 200 mg lesinuraadi saanud patsientidest vs. 0%-ga platseeborühmas. Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine üldiselt lahenes, enamasti ilma ravi katkestamiseta. Neerudega seotud kõrvaltoimetest teatati 4,9%-l 200 mg lesinuraadi saanud patsientidest vs. 4,2%-ga platseeborühmas; ravi katkestati seetõttu 1,0%-l kummaski ravirühmas osalenutest (vt lõik 4.4). Kõige sagedamini esinenud neerudega seotud kõrvaltoime oli kreatiniinisalduse suurenemine veres (3,7% lesinuraadi 200 mg rühmas vs. 2,2% platseeborühmas). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel oli neerudega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus kõigis ravirühmades sarnane: 200 mg lesinuraadi rühmas 13,4% ja platseeborühmas 12,5%. Rasketest neerudega seotud kõrvaltoimetest, nt ägedast neerupuudulikkusest ja neerukahjustusest teatati platseeborühma patsientidel (0,2%) ja mitte ühelgi 200 mg lesinuraadi rühma patsiendil.

Kuni 52-kuulistest pikaajalistest jätku-uuringutest saadud neerude ohutusprofiili andmed olid kooskõlas platseebokontrolliga uuringutes täheldatuga.

Lesinuraadi ja allopurinooli kombinatsioonravi 12-kuulistesse uuringutesse lubati kaasata neerukivide anamneesiga patsiente. Neis uuringutes teatati neerukividega seotud kõrvaltoimetest (kõige sagedamini esines nefrolitiaasi) 200 mg lesinuraadi ja platseebot saanud patsientidel (vastavalt 0,5% ja 1,2%).

Kliinilised lõpptulemused – kardiovaskulaarne ohutus

Kombinatsioonravi randomiseeritud topeltblindides platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli kinnitatud raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE; kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult) esinemissagedus ravimit kasutanud patsientidel 100 patsientaasta kohta platseeborühmas 0,60 (95% usaldusvahemik 0,15; 2,41) ja 200 mg lesinuraadi rühmas 0,61 (95% CI 0,15; 2,43), kui ravimeid kasutati kombinatsioonis allopurinooliga (CLEAR1 ja CLEAR2). Põhjuslikku seost lesinuraadiga ei ole kindlaks tehtud.

Kõigil samades uuringutes 200 mg lesinuraadiga ravitud patsiendil, kellel tekkis raske kardiovaskulaarne kõrvaltoime, oli anamneesis südamepuudulikkus, insult või müokardiinfarkt. Ravieelselt kõrge kardiovaskulaarse riskiga (määratletud kui transitoorne isheemiline hoog,

stenokardia, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, perifeersetes veresoonte haigus ja/või insult) patsientide alamrühma andmete uuringujärgsel analüüsil ilmnis, et raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus oli platseeborühmas 0/39 ja 200 mg lesinuraadi rühmas 2/43.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Duzalloga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alamrühmade kohta hüperurikeemia ravis ja ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lesinuraad

Lesinuraadi absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Pärast suukaudset manustamist imendub lesinuraad kiiresti. Duzallo manustamine koos rasva-/kaloririkka toiduga ei mõjutanud lesinuraadi AUC-d, samas kui C_{max} vähenes 46% ja T_{max} pikenes 2 tunnilt 4,5 tunnile võrreldes manustamisega tühja kõhu tingimustes.

Kliinilistes uuringutes manustati lesinuraadi koos toiduga, kuna täiskõhu tingimustes paranes seerumi kusihappesisaldust langetav toime (vt lõik 4.2).

Lesinuraadi manustatakse lesinuraadi atropisomeeride 50 : 50 seguna. Atropisomeeri 1 ja atropisomeeri 2 AUC₍₀₋₂₄₎ suhe oli 44 : 56, sest atropisomeeri 1 metaboliseeritakse ulatuslikumalt kui atropisomeeri 2 ning atropisomeeri 1 plasmakontsentratsioon on seetõttu madalam kui atropisomeeril 2.

Allopurinool

Allopurinool imendub seedetraktist kiiresti ning teadete põhjal on ravimi plasma poolväärtusaeg ligikaudu üks tund.

Duzallo manustamine koos rasva-/kaloririkka toiduga ei mõjutanud allopurinooli AUC-d, samas kui C_{max} vähenes 18% ja T_{max} pikenes 1,25 tunnilt 3 tunnile võrreldes manustamisega tühja kõhu tingimustes. Oksipurinooli AUC ja C_{max} väärtusi toit ei mõjutanud.

Jaotumine

Lesinuraad

Lesinuraad seondub ulatuslikult plasmavalkudega (üle 98%), peamiselt albumiiniga. Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole plasmavalkudega seondumine oluliselt häiritud. Pärast intravenooset manustamist oli lesinuraadi keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 20 l. Lesinuraadi AUC ja C_{max} väärtuste plasma/vere suhtarvude keskmine oli ligikaudu 1,8, mis näitab, et lesinuraad ei sisenenud ega jaotunud ulatuslikult erütrotsüütidesse.

Allopurinool

Allopurinool seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral, mistõttu arvatakse, et erinevused valkudega seondumises ei mõjuta oluliselt kliirensit. Allopurinooli jaotusruumala on ligikaudu 1,6 l/kg, mis viitab suhteliselt ulatuslikule jaotumisele kudedes. Inimestel ei ole teatatud allopurinooli kontsentreerumisest kudedesse, kuid allopurinooli ja oksipurinooli kontsentratsioonid on tõenäoliselt suurimad maksas ja seedetrakti limaskestades, kus ksantiini oksüdaasi aktiivsus on suur.

Biotransformatsioon

Lesinuraad

Lesinuraad metaboliseeritakse oksüdatiivse ainevahetuse käigus, peamiselt tsütokroom P450 (CYP) 2C9 vahendusel, vahemetaboliidiks M3C (*in vivo* tuvastamatu) ning seejärel mikrosomaalse epoksiidhüdrolaasi (mEH) vahendusel metaboliidiks M4. CYP1A1, CYP2C19 ja CYP3A osalevad lesinuraadi ainevahetuses minimaalsel määral. Atropisomeer 1 metaboliseerub ulatuslikult CYP2C9 vahendusel, samas kui atropisomeer 2 metaboliseerub nii CYP2C9 kui ka CYP3A4 vahendusel vaid minimaalselt. Teadaolevalt ei panusta metaboliidid lesinuraadi kusi-happesisaldust langetavasse toimesse.

Allopurinool

Allopurinooli peamine metaboliit on oksüpurinool. Allopurinooli muude metaboliitide hulka kuuluvad allopurinoolribosiid ja oksüpurinool-7-ribosiid.

Eritumine

Lesinuraad

Neerukliirens on 25,6 ml/min (variatsioonikoefitsient (CV) = 56%). Lesinuraad seondub ulatuslikult valkudega ja ravimi neerukliirens on ulatuslik (võrreldes inimese glomerulaarfiltratsiooni tavamääraga), mis tähendab, et aktiivne sekretsioon mängib lesinuraadi neerude kaudu eritumises olulist rolli. Seitsme päeva jooksul pärast radioaktiivselt märgistatud lesinuraadi ühekordset manustamist eritus 63% manustatud radioaktiivsest annusest uriiniga ja 32% väljaheitega. Suurem osa uriiniga eritunud radioaktiivsusest (> 60% annusest) eritus esimese 24 tunni jooksul. Muutumatul kujul eritus uriiniga ligikaudu 30% lesinuraadi annusest. Lesinuraadi eritumise poolväärtusaeg pärast ühekordset annust ($t_{1/2}$) oli ligikaudu 5 tundi. Lesinuraad ei kumuleeru korduval manustamisel.

Allopurinool

Ligikaudu 20% allaneelatud allopurinoolist eritub roojaga. Allopurinool eritub peamiselt metaboolse konversiooni teel ksantiini oksüdaasi ja aldehüüdide oksüdaasi vahendusel oksüpurinooliks; vähem kui 10% toimeainest eritub muutumatul kujul uriiniga. Allopurinooli poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 0,5...1,5 tundi.

Oksüpurinool ei ole nii tugev ksantiini oksüdaasi inhibiitor kui allopurinool, kuid oksüpurinooli poolväärtusaeg plasmas on märksa pikem. Inimesel jääb see hinnanguliselt vahemikku 13...30 tundi. Seega piisab ksantiini oksüdaasi efektiivseks 24-tunniseks inhibeerimiseks ühest allopurinooli annusest ööpäevas. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel toimub oksüpurinooli järk-järguline kuhjumine, kuni saavutatakse oksüpurinooli püsikontsentratsioon plasmas. Kui allopurinooli võetakse annuses 300 mg ööpäevas, on sellistel patsientidel oksüpurinooli kontsentratsioon plasmas üldjuhul 5...10 mg/l.

Oksüpurinool eritub muutumatul kujul uriiniga, kuid tubulaarse tagasiimendumise tõttu on eritumise poolväärtusaeg pikk. Teadete põhjal jääb eritumise poolväärtusaeg vahemikku 13,6...29 tundi. Nende väärtuste suured lahknevused võivad olla tingitud erinevustest uuringu ülesehituses ja/või patsientide kreatiniini kliirensis.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast lesinuraadi korduvat manustamist üks kord ööpäevas ei täheldatud ajast sõltuvaid muutusi farmakokineetilistes omadustes ning annuse proportsionaalsus jäi samaks.

Koostoimete *in vitro* hindamine

Lesinuraad metaboliseerub valdavalt CYP2C9 ja mEH vahendusel, vähemal määral CYP1A1, CYP2C19 ja CYP3A vahendusel. *In vitro* on lesinuraad CYP2C8 inhibiitor, kuid ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ega mEH-i. Lisaks on lesinuraad konstitutiivse androstaani retseptori (CAR) ja pregnaan X retseptori (PXR) vahendusel CYP2B6 ja CYP3A *in vitro* indutseerija. *In vivo* ei oma lesinuraad CYP2C9 ja 2C8 suhtes indutseerivat ega inhibeerivat toimet, kuid on nõrk kuni mõõdukas CYP3A indutseerija. CYP2B6-ga ei ole *in vivo* uuringuid tehtud.

Lesinuraad on OATP1B1, OAT1, OAT3 ja OCT1 substraat. *In vitro* on lesinuraad kliiniliselt olulistel plasmakontsentratsioonidel OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 ja OCT1 inhibiitor. Samas ei mõjutanud lesinuraad *in vivo* OATP1B1, OAT1, OAT3 ega OCT1 toimet. *In vitro* ei inhibeeri lesinuraad ühendeid nagu P-glükoproteiin, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K ja BSEP.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Lesinuraad

Kuni 12 kuud ravitud podagra patsientide kliiniliste andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal suurenes hinnanguliselt lesinuraadi kontsentratsioon kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt ligikaudu 12%, 31% ja 65% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Pärast lesinuraadi ühekordse annuse manustamist neerukahjustusega inimestele olid lesinuraadi C_{max} ja AUC väärtused kerge neerukahjustusega patsientidel (eCrCl 60...89 ml/min) vastavalt 36% ja 30% suuremad (200 mg), mõõduka neerukahjustusega patsientidel (eCrCl 30...59 ml/min) 20% ja 73% suuremad (200 mg) ning 3% ja 50% suuremad (400 mg) ja raske neerukahjustusega patsientidel (eCrCl < 30 ml/min) 13% ja 113% suuremad (400 mg) kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Allopurinool

Aeglustunud neerufunktsiooniga patsientidel on allopurinooli ja oksüpurinooli kliirens märkimisväärselt aeglustunud, mis põhjustab pikaajalise ravi korral nende ainete plasmasisalduse suurenemist. Neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens jäi vahemikku 10...20 ml/min, oli oksüpurinooli plasmakontsentratsioon pärast pikaajalist ravi ööpäevas 300 mg allopurinooliga ligikaudu 30 mg/l. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel peaks sarnase kontsentratsiooni saavutamiseks kasutama annust 600 mg ööpäevas. Seetõttu tuleb neerukahjustusega patsientidel allopurinooli annust vähendada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Pärast 400 mg lesinuraadi ühekordse annuse manustamist kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidele oli lesinuraadi C_{max} võrreldav normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga ning AUC vastavalt 7% ja 33% suurem. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidega kliinilised kogemused puuduvad.

CYP2C9 aeglased metaboliseerijad

Ligikaudu pool lesinuraadi sukaudsest annusest eritub CYP2C9 metabolismi teel. CYP2C9 genotüübi toimet lesinuraadi farmakokineetikale uuriti 8 tervel uuritaval ja 59 podagra patsiendil pärast lesinuraadi manustamist ööpäevastes annustes 200...600 mg, ilma ksantiini oksüdaasi inhibiitorita või koos sellega. 400 mg annuse kasutamisel täheldati lesinuraadi kontsentratsiooni suurenemist võrreldes CYP2C9 kiirete metaboliseerijatega (CYP2C9 *1/*1, [N = 41]) CYP2C9 keskmiste (CYP2C9 *1/*3, [N = 4], AUC suurenemine ligikaudu 22%) ja aeglase metaboliseerijate korral (CYP2C9 *3/*3, [N = 1], AUC suurenemine ligikaudu 111%), millega kaasnes lesinuraadi suurem eritumine neerude kaudu. Samas jäid individuaalsed väärtused kindlalt kiiretel metaboliseerijatel täheldatud vahemikku.

Patsiendid, kes on anamneesi või eelneva kogemuse põhjal teiste CYP2C9 substraatidga teadaolevalt või eeldatavalt CYP2C9 aeglased metaboliseerijad, peavad olema Duzallo kasutamisel ettevaatlikud (vt lõik 4.4).

Teised patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei avaldanud vanus, sugu, rass ega etniline päritolu lesinuraadi farmakokineetikale kliiniliselt olulist toimet. Farmakokineetilisele mudelsimulatsioonile tuginedes eeldatakse, et mõõduka neerukahjustusega ja vähenenud CYP2C9 aktiivsusega (CYP2C9 inhibiitori või CYP2C9 aeglase metaboliseerija samaaegne manustamine) patsientidel tõuseb AUC ligikaudu 200% võrreldes normaalse neerufunktsiooni ja mõjutamata CYP2C9 aktiivsusega patsientidega.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Allopurinooli kineetikat mõjutab tõenäoliselt ainult neerufunktsiooni aeglustumine (vt lõik 5.2 „Neerukahjustus”).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lesinuraad

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Allopurinool

Loomkatsetes põhjustas allopurinooli suurte annuste pikaajaline kasutamine ksantiini ladestumist, mis viis muutuste tekkeni kuseteedes.

Tänaseni tehtud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes ei ole leitud tõendeid võimaliku mutageense või kantserogeense toime kohta.

Ühes hiirtega tehtud uuringus, kus loomad said tiinuse 10. või 13. päeval intraperitoneaalselt manustatud ravimit annuses 50 või 100 mg/kg, põhjustas ravi loote väärarenguid. Rottidega tehtud sarnases uuringus, kus loomad said tiinuse 12. päeval ravimit annuses 120 mg/kg, kõrvalekaldeid ei täheldatud.

Allopurinooli suurte suukaudsete annustega tehtud ulatuslikes uuringutes, kus hiirtele, rottidele ja küülikutele manustati tiinuse 8. kuni 16. päeval ravimit vastavalt kuni 100 mg/kg ööpäevas, kuni 200 mg/kg ööpäevas ja kuni 150 mg/kg ööpäevas, teratogeenseid toimeid ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Hüdroksüpropüülselluloos
Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatu (PVC/PVdC/alumiinium) blisterpakend.
Pakendi suurused: 10, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP 10, 30 ja 100 õhukese polümeerikattega tableti jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duzallo 200 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
allopurinool/lesinuraad

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg allopurinooli ja 200 mg lesinuraadi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1300/001	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1300/002	100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1300/005	10 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

duzallo 200 mg/200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duzallo 200 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
allopuriinool/lesinuraad

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Grünenthal GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP 10, 30 ja 100 õhukese polümeerikattega tableti jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duzallo 300 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
allopurinool/lesinuraad

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg allopurinooli ja 200 mg lesinuraadi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1300/003	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1300/004	100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1300/006	10 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

duzallo 300 mg/200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duzallo 300 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
allopurinool/lesinuraad

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Grünenthal GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Duzallo 200 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid allopurinool/lesinuraad

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Duzallo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Duzallo võtmist
3. Kuidas Duzallot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Duzallot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Duzallo ja milleks seda kasutatakse

Duzallo sisaldab toimeaineid allopurinool ja lesinuraad. Seda kasutatakse podagra raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui teie podagra ei ole ainult allopurinooliga ravitav. Podagra on teatud tüüpi liigesepõletik, mida põhjustab kusihappekristallide kuhjumine teie liigeste ümbrusesse. Vähendades teie vere kusihappesisaldust, peatab Duzallo kusihappekristallide kuhjumise ja võib ennetada edasiste liigesekahjustuste teket.

2. Mida on vaja teada enne Duzallo võtmist

Ärge võtke Duzallot:

- kui olete allopurinooli, lesinuraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tuumorilüüsi sündroom – vähirakkude kiire lagunemine, mis võib põhjustada kusihappesisalduse suurenemist;
- kui teil on Leschi-Nyhani sündroom – harvaesinev lapseas algav pärilik haigus, mille korral on teie veres liiga palju kusihapet;
- kui teie neerud töötavad väga halvasti või kui teil on lõppstaadiumis neeruhaigus (kui neerud ei tööta piisavalt, et organismi vajadusi rahuldada);
- kui teil on siiratud neer;
- kui saate dialüüsravi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Duzallo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on või on esinenud südamepuudulikkust või muid südameprobleeme
- kui teie podagra ägeneb

Mõnel inimesel võib Duzallo-ravi alustamisel ja ravi esimestel nädalatel või kuudel sagedamini esineda podagra ägenemisi (äkiline või tugev valu ja turse liigeses, nimetatakse ka podagrahooks). Sel juhul jätkake Duzallo võtmist ning pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ravim langetab jätkuvalt teie vere kusihappesisaldust. Kui jätkate Duzallo võtmist arsti juhiste kohaselt, tekib podagrahooge aja möödudes harvemini. Arst võib teile podagrahoogude ennetamiseks või raviks määrata muid ravimeid ja ta ütleb teile, kui kaua neid võtta.

- kui teil on kilpnäärme talitlushäired

Lööve ja nahasümptomid

Allopurinooli võtvatel patsientidel on tekkinud raskeid nahalööbeid (ülitundlikkussündroom, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs). Lööve võib hõlmata haavandeid suus, kurgus, ninas ja suguelunditel ning konjunktiviiti (punased ja turses silmad). Need rasked nahalööbed tekivad tihti pärast gripilaadseid sümptomeid nagu palavik, peavalu, valulik keha. Lööve võib katta suuri kehapiindu villide ja kooruva nahaga. Neid raskeid nahareaktsioone võib esineda sagedamini:

- han-hiinlastel, Tai või Korea päritolu inimestel;
- inimestel, kellel on probleeme neerudega ja kes võtavad samaaegselt selle ravimiga diureetikume (ravimeid, mis suurendavad väljutatava uriini hulka).

Kui teil tekib lööve või ükskõik milline neist nahasümptomitest, **katkestage ravimi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole.**

Neeruprobleemid

Duzallo võib põhjustada raskeid neeruprobleeme (vt lõik 4). Enne Duzallo-ravi alustamist ja ravi ajal kontrollib arst teie neerude tööd. Kui teie vereanalüüsid viitavad muutustele teie neerude töös või kui teil esineb sümptomeid, mis viitavad neeruprobleemidele, võib arst otsustada Duzallo-ravi lõpetada. Neerude töö paranemisel võib arst Duzallo-ravi uuesti alustada.

Lapsed ja noorukid

Duzallot ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Duzallo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Seda sellepärast, et Duzallo võib mõjutada mõnede ravimite toimet. Ja mõned ravimid võivad omakorda mõjutada Duzallo toimet.

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui võtate ükskõik millist järgnevat ravimit:

- atsetüülsalitsüülhape – palaviku ja valu leevendamiseks annustes üle 325 mg ööpäevas;
- kõrgvererõhutõve ravimid nagu AKE inhibiitorid, veeväljaajajad (diureetikumid ehk ravimid, mis suurendavad väljutatava uriini hulka) ja kaltsiumikanali blokaatorid, nt amlodipiin;
- kolesteroolisisaldust langetavad ravimid, nt simvastatiin;
- flukonasool – seeninfektsioonide raviks;
- amiodaroon – südame rütmihäirete raviks;
- valproehape, valpromiid, fenütoiin või karbamasepiin – krambihhoogude ennetamiseks, meeoluhäirete raviks ja migreeni profülaktikaks;
- bupropioon – depressiooni raviks või suitsetamisest loobumise hõlbustamiseks;
- sildenafil – erektsioonihäirete raviks meestel;
- rasestumisvastased vahendid – kasutatakse raseduse ennetamiseks, sh suukaudsed kontratseptiivid („antibeebipillid“), süsted, plaastrid ja implantaadid;
- kumariini tüüpi antikoagulandid – verehüüvete (trombide) ennetamiseks ja raviks;
- antibiootikumid, nagu ampitsilliin või amoksitsilliin;
- AIDSi/HIV vastased ravimid, nt didanosiin, efavirens;
- kloorpropamiid, mida kasutatakse suhkurtõve raviks;
- teofülliin, mida kasutatakse hingamisprobleemide raviks;
- ravimid, mida kasutatakse immuunvastuse vähendamiseks (immunosupressandid), nt tsüklosporiin, asatiopriin;
- vidarabiin, mida kasutatakse ohatise või tuulerõugete raviks;

- tsütostaatikumid (nt tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, bleomütsiin, prokarbasiin, alküülivad ained, merkaptopuriin), mida kasutatakse vähi või reumaatiliste haiguste raviks;
- alumiiniumhüdroksiid, mida kasutatakse kõrvetiste raviks (nende kahe ravimi vahele peab jätma vähemalt kolmetunnise vahe).

Kui miski ülaltoodust kehtib ka teie kohta (või kui te ei ole kindel), siis pidage enne Duzallo võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Soovitatav on vältida Duzallo kasutamist raseduse ajal. Pidage nõu oma arstiga.

Duzallo kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav, kuna allopurinool eritub rinnapiima.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed ja implanteeritavad ravimvormid) ei pruugi Duzallo kasutamise ajal olla usaldusväärsed. Kaaluma peab alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Duzallo võib tekitada unisust, uimasust või tasakaaluhäireid. Kõrvaltoimete esinemisel ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

Duzallo sisaldab laktoosi

Duzallo tabletid sisaldavad laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Duzallot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Duzallo annuse valik sõltub eraldi tabletina võetud allopurinooli annusest. Annuse määrab arst. Arst ütleb teile, kas allopurinooli on edaspidi vaja täiendavalt juurde võtta.

Duzallo on tablett, mida võetakse suu kaudu. Soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas hommikuti.

Ärge võtke rohkem kui üks tablett ööpäevas.

Neelake tablett hommikul pärast hommikusööki tervelt alla koos veega. Jooge päeva jooksul rohkesti vett, see aitab vähendada neerukivide tekkeriski.

Kui te võtate Duzallot rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud seda ravimit rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest arstile või pöörduge kohe lähimasse haiglasse. Teil võib tekkida iiveldus, oksendamine, peapööritus või kõhulahtisus.

Kui te unustate Duzallot võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Oodake ja võtke järgmine Duzallo annus järgmisel hommikul.

Kui te lõpetate Duzallo võtmise

Ärge lõpetage Duzallo võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata isegi siis, kui tunnete ennast paremini.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Neeruprobleemid

Lõpetage Duzallo võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest, kuna need võivad viidata probleemidele teie neerudega ja te võite vajada erakorralist arstiabi.

Nähud võivad olla muu hulgas järgmised:

Aeg-ajalt – võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- valu küljes (roiete ja vaagnaluu vahel);
- tunne, et süda on paha (iiveldus),
- oksendamine;
- muutused urineerimises või urineerimiskõhustus;
- väsimus, haiglane enesetunne või isutus.

Ülitundlikkus

Kui teil tekib ülitundlikkusreaktsioon (allergiline reaktsioon), **lõpetage Duzallo võtmine ja pöörduge kohe arsti poole**.

Nähud võivad olla muu hulgas järgmised:

Aeg-ajalt – võib esineda vähem kui ühel inimesel 100-st

- nahaketendus, villid või huulte ja suu valulikkus;
- väga harva võivad esineda sellised nähud nagu ootamatu vilistav hingamine, puperdamine või survetunne rindkeres ja minestamine;
- palavik, nahalööve, liigesevalu ning kõrvalekalded vere- ja maksafunktsiooni analüüside tulemustes (need võivad viidata mitut elundit haaravale ülitundlikkusreaktsioonile).

Harv – võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- potentsiaalselt eluohtlikud; nahalööbed (Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs), mis algselt ilmuvad kehatüvele punakate märklaudelementidena või ringjate naastudena ja mille keskel on sageli villid. Peale selle võivad esineda:
 - o haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel; silma sidekestapõletik (konjunktiviit) (punased ja turses silmad);
 - o ulatuslikud villid või ketendus nahal;
 - o gripisarnased sümptomid.

Väga harv – võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- huulte, keele, näo, kurgu turse, neelamis- või hingamisraskused või nahapinnast kõrgemad punetavad ja sügelevad alad / kublad (angioödeem);
- Duzallo tabletid võivad aeg-ajalt avaldada toimet teie verele, mille tagajärjel võivad sagedamini tekkida verevalumid või teil võib tekkida kurguvalu või muud nakkusele viitavad nähud. Need toimed avalduvad üldjuhul maksa- või neeruprobleemidega inimestel (agranulotsütoos).

Muud kõrvaltoimed

Sage – võib esineda kuni ühel inimesel 10-st:

- kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres;
- gripp;
- peavalu;
- vereanalüüsides kreatiniinisalduse suurenemine (võib viidata neeruprobleemidele);
- kõrvetised (maohappe tagasivool);
- nahalööve.

Aeg-ajalt – võib esineda kuni ühel inimesel 100-st:

- neerukivid;
- neerude normaalse töö häirumine;

- nahareaktsioonid, sh punetus, sügelev nahk, kublaline lööve (nõgestõbi) ja päikesevalgusega kokkupuutel tekkiv nahalööve;
- dehüdratsioon (liiga suur vedelikukaotus organismist);
- iiveldus või oksendamine;
- kõhulahtisus;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid.

Harv – võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st:

- maksakahjustus (maksapõletik e hepatiit).

Väga harv – võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st:

- valu rindkeres, südametöö aeglustumine, kõrge vererõhk või aeglane pulss;
- vere oksendamine (korduv veriokse), liigne rasvasisaldus roojas (steatorröa);
- suulimaskesta põletik (stomatiit), roojamissageduse muutus (muutused soolestiku töös);
- juuste väljalangemine või värvimuutus;
- kõrvalekalded glükoosi ainevahetuses (suhkurtõbi; selle kinnitamiseks võib teie arst hinnata teie vere glükoosisisaldust);
- suur kolesteroolisisaldus veres (hüperlipideemia);
- depressioon;
- kooma;
- nõrkus, tuimus jalgades, ebakindlus seismisel, suutmatus lihaseid liigutada (halvatus) või teadvusekadu;
- suutmatus kontrollida lihaste liikumist (ataksia);
- surisemis-, kihelemis-, torkimis- või põletustunne nahal (paresteesia);
- peavalu, peapööritus, uimasus või nägemishäired;
- silmade hägusus (hallkae ehk katarakt);
- maitsemuutused;
- veri uriinis(hematuuria);
- meeste viljatus või erektsioonihäired;
- rinnanäärmete suurenemine, nii meestel kui ka naistel;
- vedeliku kogunemine, mis viib tursete (ödeem) tekkeni, eriti pahklude piirkonnas;
- lihasevalu;
- valulikud nahapaised;
- närvikahjustus, mis võib põhjustada tuimust, valu ja nõrkust.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Duzallot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blisterpakendi fooliumil pärast „Kõlblik kuni:“ ja „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Duzallo sisaldab

Toimeained on allopurinool ja lesinuraad.

Üks Duzallo 200 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg allopurinooli ja 200 mg lesinuraadi.

Teised koostisosad on:

- tableti tuum: hüdroksüpropüültselluloos, mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, krospovidoon, magneesiumstearaat
- õhuke polümeerikate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172)

Kuidas Duzallo välja näeb ja pakendi sisu

Duzallo 200 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvaturoosad piklikud tabletid, mille ühel küljel on graveering „LES200“ ja „ALO200“.

Duzallo 200 mg/200 mg tabletid on saadaval blisterpakendites suurusega 10, 30 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Duzallo 300 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid allopurinool/lesinuraad

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Duzallo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Duzallo võtmist
3. Kuidas Duzallot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Duzallot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Duzallo ja milleks seda kasutatakse

Duzallo sisaldab toimeaineid allopurinool ja lesinuraad. Seda kasutatakse podagra raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui teie podagra ei ole ainult allopurinooliga ravitav. Podagra on teatud tüüpi liigesepõletik, mida põhjustab kusihappekristallide kuhjumine teie liigeste ümbrusesse. Vähendades teie vere kusihappesisaldust, peatab Duzallo kusihappekristallide kuhjumise ja võib ennetada edasiste liigesekahjustuste teket.

2. Mida on vaja teada enne Duzallo võtmist

Ärge võtke Duzallot:

- kui olete allopurinooli, lesinuraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tuumorilüüsi sündroom – vähirakkude kiire lagunemine, mis võib põhjustada kusihappesisalduse suurenemist;
- kui teil on Leschi-Nyhani sündroom – harvaesinev lapseas algav pärilik haigus, mille korral on teie veres liiga palju kusihapet;
- kui teie neerud töötavad väga halvasti või kui teil on lõppstaadiumis neeruhaigus (kui neerud ei tööta piisavalt, et organismi vajadusi rahuldada);
- kui teil on siiratud neer;
- kui saate dialüüsravi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Duzallo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on või on esinenud südamepuudulikkust või muid südameprobleeme
- kui teie podagra ägeneb

Mõnel inimesel võib Duzallo-ravi alustamisel ja ravi esimestel nädalatel või kuudel sagedamini esineda podagra ägenemisi (äkiline või tugev valu ja turse liigeses, nimetatakse ka podagrahooks). Sel juhul jätkake Duzallo võtmist ning pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ravim langetab jätkuvalt teie vere kusihappesisaldust. Kui jätkate Duzallo võtmist arsti juhiste kohaselt, tekib podagrahooge aja möödudes harvemini. Arst võib teile podagrahoogude ennetamiseks või raviks määrata muid ravimeid ja ta ütleb teile, kui kaua neid võtta.

- kui teil on kilpnäärme talitlushäired

Lööve ja nahasümptomid

Allopurinooli võtvatel patsientidel on tekkinud raskeid nahalööbeid (ülitundlikkussündroom, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs). Lööve võib hõlmata haavandeid suus, kurgus, ninas ja suguelunditel ning konjunktiviiti (punased ja turses silmad). Need rasked nahalööbed tekivad tihti pärast gripilaadseid sümptomeid nagu palavik, peavalu, valulik keha. Lööve võib katta suuri kehapiindu villide ja kooruva nahaga. Neid raskeid nahareaktsioone võib esineda sagedamini:

- han-hiinlastel, Tai või Korea päritolu inimestel;
- inimestel, kellel on probleeme neerudega ja kes võtavad samaaegselt selle ravimiga diureetikume (ravimeid, mis suurendavad väljutatava uriini hulka).

Kui teil tekib lööve või ükskõik milline neist nahasümptomitest, **katkestage ravimi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole.**

Neeruprobleemid

Duzallo võib põhjustada raskeid neeruprobleeme (vt lõik 4). Enne Duzallo-ravi alustamist ja ravi ajal kontrollib arst teie neerude tööd. Kui teie vereanalüüsid viitavad muutustele teie neerude töös või kui teil esineb sümptomeid, mis viitavad neeruprobleemidele, võib arst otsustada Duzallo-ravi lõpetada. Neerude töö paranemisel võib arst Duzallo-ravi uuesti alustada.

Lapsed ja noorukid

Duzallot ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Duzallo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Seda sellepärast, et Duzallo võib mõjutada mõnede ravimite toimet. Ja mõned ravimid võivad omakorda mõjutada Duzallo toimet.

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui võtate ükskõik millist järgnevat ravimit:

- atsetüülsalitsüülhape – palaviku ja valu leevendamiseks annustes üle 325 mg ööpäevas;
- kõrgvererõhutõve ravimid nagu AKE inhibiitorid, veeväljaajajad (diureetikumid ehk ravimid, mis suurendavad väljutatava uriini hulka) ja kaltsiumikanali blokaatorid, nt amlodipiin;
- kolesteroolisisaldust langetavad ravimid, nt simvastatiin;
- flukonasool – seeninfektsioonide raviks;
- amiodaroon – südame rütmihäirete raviks;
- valproehape, valpromiid, fenütoiin või karbamasepiin – krambihooegade ennetamiseks, meeoluhäirete raviks ja migreeni profülaktikaks;
- bupropioon – depressiooni raviks või suitsetamisest loobumise hõlbustamiseks;
- sildenafil – erektsioonihäirete raviks meestel;
- rasestumisvastased vahendid – kasutatakse raseduse ennetamiseks, sh suukaudsed kontratseptiivid („antibeebipillid“), süsted, plaastrid ja implantaadid;
- kumariini tüüpi antikoagulandid – verehüüvete (trombide) ennetamiseks ja raviks;
- antibiootikumid, nagu ampitsilliin või amoksitsilliin;
- AIDSi/HIV vastased ravimid, nt didanosiin, efavirens;
- kloorpropamiid, mida kasutatakse suhkurtõve raviks;
- teofülliin, mida kasutatakse hingamisprobleemide raviks;
- ravimid, mida kasutatakse immuunvastuse vähendamiseks (immunosupressandid), nt tsüklosporiin, asatiopriin;
- vidarabiin, mida kasutatakse ohatise või tuulerõugete raviks;

- tsütostaatikumid (nt tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, bleomütsiin, prokarbasiin, alküülivad ained, merkaptopuriin), mida kasutatakse vähi või reumaatiliste haiguste raviks;
- alumiiniumhüdroksiid, mida kasutatakse kõrvetiste raviks (nende kahe ravimi vahele peab jätma vähemalt kolmetunnise vahe).

Kui miski ülaltoodust kehtib ka teie kohta (või kui te ei ole kindel), siis pidage enne Duzallo võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Soovitatav on vältida Duzallo kasutamist raseduse ajal. Pidage nõu oma arstiga.

Duzallo kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav, kuna allopurinool eritub rinnapiima.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed ja implanteeritavad ravimvormid) ei pruugi Duzallo kasutamise ajal olla usaldusväärsed. Kaaluma peab alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Duzallo võib tekitada unisust, uimasust või tasakaaluhäireid. Kõrvaltoimete esinemisel ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

Duzallo sisaldab laktoosi

Duzallo tabletid sisaldavad laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Duzallot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Duzallo annuse valik sõltub eraldi tabletina võetud allopurinooli annusest. Annuse määrab arst. Arst ütleb teile, kas allopurinooli on edaspidi vaja täiendavalt juurde võtta.

Duzallo on tablett, mida võetakse suu kaudu. Soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas hommikuti.

Ärge võtke rohkem kui üks tablett ööpäevas.

Neelake tablett hommikul pärast hommikusööki tervelt alla koos veega. Jooge päeva jooksul rohkesti vett, see aitab vähendada neerukivide tekkeriski.

Kui te võtate Duzallot rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud seda ravimit rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest arstile või pöörduge kohe lähimasse haiglasse. Teil võib tekkida iiveldus, oksendamine, peapööritus või kõhulahtisus.

Kui te unustate Duzallot võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Oodake ja võtke järgmine Duzallo annus järgmisel hommikul.

Kui te lõpetate Duzallo võtmise

Ärge lõpetage Duzallo võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata isegi siis, kui tunnete ennast paremini.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Neeruprobleemid

Lõpetage Duzallo võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest, kuna need võivad viidata probleemidele teie neerudega ja te võite vajada erakorralist arstiabi.

Nähud võivad olla muu hulgas järgmised:

Aeg-ajalt – võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- valu küljes (roieta ja vaagnaluu vahel);
- tunne, et süda on paha (iiveldus),
- oksendamine;
- muutused urineerimises või urineerimiskõhust;
- väsimus, haiglane enesetunne või isutus.

Ülitundlikkus

Kui teil tekib ülitundlikkusreaktsioon (allergiline reaktsioon), **lõpetage Duzallo võtmine ja pöörduge kohe arsti poole**.

Nähud võivad olla muu hulgas järgmised:

Aeg-ajalt – võib esineda vähem kui ühel inimesel 100-st

- nahaketendus, villid või huulte ja suu valulikkus;
- väga harva võivad esineda sellised nähud nagu ootamatu vilistav hingamine, puperdamine või survetunne rindkeres ja minestamine;
- palavik, nahalööve, liigesevalu ning kõrvalekalded vere- ja maksafunktsiooni analüüside tulemustes (need võivad viidata mitut elundit haaravale ülitundlikkusreaktsioonile).

Harv – võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- potentsiaalselt eluohtlikud; nahalööbed (Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs), mis algselt ilmuvad kehatüvele punakate märklaudelementidena või ringjate naastudena ja mille keskel on sageli villid. Peale selle võivad esineda:
 - o haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel; silma sidekestapõletik (konjunktiviit) (punased ja turses silmad);
 - o ulatuslikud villid või ketendus nahal;
 - o gripisarnased sümptomid.

Väga harv – võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- huulte, keele, näo, kurgu turse, neelamis- või hingamisraskused või nahapinnast kõrgemad punetavad ja sügelevad alad / kublad (angioödeem);
- Duzallo tabletid võivad aeg-ajalt avaldada toimet teie verele, mille tagajärjel võivad sagedamini tekkida verevalumid või teil võib tekkida kurguvalu või muud nakkusele viitavad nähud. Need toimed avalduvad üldjuhul maksa- või neeruprobleemidega inimestel (agranulotsütoos).

Muud kõrvaltoimed

Sage – võib esineda kuni ühel inimesel 10-st:

- kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres;
- gripp;
- peavalu;
- vereanalüüsides kreatiniinisalduse suurenemine (võib viidata neeruprobleemidele);
- kõrvetised (maohappe tagasivool);
- nahalööve.

Aeg-ajalt – võib esineda kuni ühel inimesel 100-st:

- neerukivid;
- neerude normaalse töö häirumine;

- nahareaktsioonid, sh punetus, sügelev nahk, kublaline lööve (nõgestõbi) ja päikesevalgusega kokkupuutel tekkiv nahalööve;
- dehüdratsioon (liiga suur vedelikukaotus organismist);
- iiveldus või oksendamine;
- kõhulahtisus;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid.

Harv – võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st:

- maksakahjustus (maksapõletik e hepatiit).

Väga harv – võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st:

- valu rindkeres, südametöö aeglustumine, kõrge vererõhk või aeglane pulss;
- vere oksendamine (korduv veriokse), liigne rasvasisaldus roojas (steatorröa);
- suulimaskesta põletik (stomatiit), roojamissageduse muutus (muutused soolestiku töös);
- juuste väljalangemine või värvimuutus;
- kõrvalekalded glükoosi ainevahetuses (suhkurtõbi; selle kinnitamiseks võib teie arst hinnata teie vere glükoosisisaldust);
- suur kolesteroolisisaldus veres (hüperlipideemia);
- depressioon;
- kooma;
- nõrkus, tuimus jalgades, ebakindlus seismisel, suutmatus lihaseid liigutada (halvatus) või teadvusekadu;
- suutmatus kontrollida lihaste liikumist (ataksia);
- surisemis-, kihelemis-, torkimis- või põletustunne nahal (paresteesia);
- peavalu, peapööritus, uimasus või nägemishäired;
- silmade hägusus (hallkae ehk katarakt);
- maitsemuutused;
- veri uriinis(hematuuria);
- meeste viljatus või erektsioonihäired;
- rinnanäärmete suurenemine, nii meestel kui ka naistel;
- vedeliku kogunemine, mis viib tursete (ödeem) tekkeni, eriti pahklude piirkonnas;
- lihasevalu;
- valulikud nahapaised;
- närvikahjustus, mis võib põhjustada tuimust, valu ja nõrkust.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Duzallot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blisterpakendi fooliumil pärast „Kõlblik kuni:“ ja „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Duzallo sisaldab

Toimeained on allopurinool ja lesinuraad.

Üks Duzallo 300 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg allopurinooli ja 200 mg lesinuraadi.

Teised koostisosad on:

- tableti tuum: hüdroksüpropüültselluloos, mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, krospovidoon, magneesiumstearaat
- õhuke polümeerikate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172)

Kuidas Duzallo välja näeb ja pakendi sisu

Duzallo 300 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvaturoosad piklikud tabletid, mille ühel küljel on graveering „LES200“ ja „ALO300“.

Duzallo 300 mg/200 mg tabletid on saadaval blisterpakendites suurusega 10, 30 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.