

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Duzallo 200 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Duzallo 300 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Duzallo 200 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alopurinolio ir 200 mg lesinurado.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 102,6 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Duzallo 300 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg alopurinolio ir 200 mg lesinurado.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 128,3 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Duzallo 200 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Blyškiai rožinės pailgos 7 x 17 mm dydžio plėvele dengtos tabletės.

Vienoje plėvelė dengtų tablečių pusėje yra įgilinta žyma „LES200“ ir „ALO200“.

Duzallo 300 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės ir šiek tiek rusvos pailgos 8 x 19 mm dydžio plėvele dengtos tabletės.

Vienoje plėvelė dengtų tablečių pusėje yra įgilinta žyma „LES200“ ir „ALO300“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Duzallo skirtas podagra sergančių suaugusių pacientų hiperurikemijos gydymui, jeigu tikslinei šlapimo rūgšties koncentracijai serume pasiekti vien tinkamos alopurinolio dozės nepakako.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Prieš pacientui pradedant vartoti Duzallo būtina atlikti dozės titravimą alopurinoliu iki pakankamos dozės.

Kokio stiprumo Duzallo dozę pasirinkti priklauso nuo to, kokia alopurinolio dozė vartojama, jį skiriant atskiromis tabletėmis.

Rekomenduojama dozė yra viena Duzallo tabletė (200 mg/200 mg arba 300 mg/200 mg) kartą per parą. Tai taip pat yra didžiausia Duzallo paros dozė (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems šiuo metu skiriama didesnė kaip 300 mg alopurinolio dozė, gali pradėti vartoti Duzallo 200 mg/200 mg arba 300 mg/200 mg ir jiems reikia skirti papildomą alopurinolio dozę, kad susidarytų bendra prieš pradedant gydymą Duzallo vartota alopurinolio dozė.

Pacientams reikia patarti gerti pakankamai skysčių.

Reikia informuoti pacientus, kad nesilaikant šių nurodymų gali padidėti inkstų sutrikimų rizika (žr. 4.4 skyrių).

Tikslinė šlapimo rūgšties koncentracija serume yra  $< 6$  mg/dl ( $360 \mu\text{mol/l}$ ), o jeigu yra mazgelių arba simptomai nepraeina, tai  $< 5$  mg/dl ( $300 \mu\text{mol/l}$ ). Po 4 savaičių galima ištirti, ar pasiekta tikslinė šlapimo rūgšties koncentracija serume, ir nuspręsti, ar reikia koreguoti gydymą. Reikia apsvarstyti podagros priepuolių profilaktiką (žr. 4.4 skyrių).

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvas amžius (65 metai ir daugiau)*

Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių), tačiau senyvų pacientų inkstų funkcija dažniau būna susilpnėjusi (žr. dozavimo rekomendacijas, kai inkstų funkcija sutrikusi). Vartojimo patirties labai senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams yra nedaug.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Duzallo negalima skirti pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas  $< 30$  ml/min.), įskaitant sergančius galutinės stadijos inkstų liga, dializuojamus pacientus ir pacientus, kuriems persodintas inkstas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Tokiems pacientams lesinuradas gali būti neveiksmingas, atsižvelgiant į jo veikimo mechanizmą (žr. 5.1 skyrių).

Duzallo turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kurių kreatinino klirensas nuo 30 iki  $< 45$  ml/min. (lesinurado vartojimo patirties pacientams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas  $< 45$  ml/min., yra nedaug).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh A arba B klasė), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duzallo poveikis sunkiu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų jiems pateikti negalima.

#### *Vaikų populiacija*

Duzallo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Duzallo reikia gerti ryte su maistu ir vandeniu.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Naviko irimo sindromas arba Lesch-Nyhan sindromas.

Sunkiai sutrikusi inkstų funkcija (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), persodintas inkstas, galutinės stadijos inkstų liga arba dializės (žr. 4.2 skyrių).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Esama širdies ir kraujagyslių sistemos liga

Duzallo nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems nestabilia krūtinės angina, III ar IV Niujorko širdies asociacijos (angl. New York Heart Association, NYHA) klasės širdies nepakankamumu, nekontroliuojama hipertenzija, neseniai išstikties miokardo infarkto arba per paskutinius 12 mėn. sirgusiems insultu ar giliųjų venų tromboze, kadangi nepakanka duomenų apie lesinuradą. Širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams, kurių būklė stabili, uratų koncentracijos sumažėjimo naudą santykiu su galimai didesne širdies sutrikimų rizika reikia įvertinti individualiai ir tą vertinimą kartoti (žr. 4.8 skyrių).

#### Inkstų reiškiniai

Vartojant 200 mg lesinurado derinyje su alopurinoliu, dažniau nustatytas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas, susijęs su padidėjusiu šlapimo rūgšties išskyrimu per inkstus. Pradėjus vartoti Duzallo, gali pasireikšti su inkstų funkcija susijusių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkciją reikia tirti prieš skiriant Duzallo ir periodiškai gydymo metu (pvz., 4 kartus per metus) pagal klinikinį poreikį, t. y. pradinę inkstų funkciją, skysčių netekimą, gretutines ligas ar kartu vartojamus vaistinius preparatus. Jei kreatinino koncentracija serume daugiau kaip 1,5 karto viršija buvusią iki gydymo, paciento būklę reikia atidžiai stebėti. Jeigu kreatinino koncentracija serume daugiau kaip 2 kartus viršija buvusią iki gydymo arba absoliuti kreatinino koncentracija serume viršija 4,0 mg/dl, reikia laikinai nutraukti Duzallo vartojimą. Pasireiškus simptomų, galinčių rodyti ūminę šlapimo rūgšties sukeltą nefropatiją (šono skausmui, pykinimui arba vėmimui), reikia laikinai nutraukti gydymą ir nedelsiant iširti kreatinino koncentraciją serume. Nenustačius kitos kreatinino koncentracijos serume padidėjimo priežasties, Duzallo vėl skirti negalima.

#### CYP2C9 genotipo įtaka

Jeigu žinoma, kad pacientui nuo CYP2C9 priklausomas metabolizmas yra lėtas, reikia imtis atsargumo priemonių, kadangi lesinurado sukeltamų su inkstais susijusių nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti didesnis (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

#### Padidėjusio jautrumo sindromas, Stevens-Johnson sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN)

Padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija gali pasireikšti daugeliu skirtingų būdų, įskaitant makulopapulinę egzantemą, padidėjusio jautrumo sindromą (dar vadinamą DRESS (angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)) ir SJS/TEN. Pacientams, kuriems pasireiškia padidėjusio jautrumo sindromas ir SJS/TEN, pakartotinai šio vaistinio preparato skirti negalima. Gydant padidėjusio jautrumas odos reakcijas, gali būti naudinga skirti kortikosteroidų.

Pirmą kartą pasireiškus alopurinolio sukeltam odos išbėrimui ar kitiems alerginę reakciją galintiems rodyti požymiams, būtina nedelsiant nutraukti Duzallo ir vis papildomų alopurinolio dozių vartojimą ir prirėikus skirti papildomą medicinos pagalbą.

Padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcijos gali labiau pasireikšti pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi ir kuriems vienu metu skiriami diuretikai (ypač tiazidai) bei Duzallo (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

#### HLA-B\*5801 alelis

Nustatyta, kad HLA-B\*5801 alelis yra susijęs su padidėjusio jautrumo sindromu ir SJS/TEN išsivystymu, kurį lemia alopurinolis. HLA-B\*5801 alelio dažnis etninėse populiacijose gerokai skiriasi: kinų hanių populiacijoje – 20 %, tajų – 8–15 %, korėjiečių – apie 12 %, o japonų ar europiečių kilmės asmenims – 1–2 %. Prieš pradėdant gydymą alopurinoliu pacientų pogrupiuose, kuriuose HLA-B\*5801 alelio paplitimas didelis, reikia apsvaistyti ištyrimą dėl šio alelio. Lėtine inkstų liga sergantiems pacientams tokia rizika gali būti dar didesnė. Jei kinų hanių, tajų ar korėjiečių kilmės pacientams negalima nustatyti HLA-B\*5801 genotipo, prieš pradėdant gydymą reikia nuodugnai įvertinti naudą bei apsvaistyti, ar ji nusveria didesnę galimą riziką. Genotipo nustatymo naudojimas kitose pacientų populiacijose nenustatytas. Jei pacientas yra HLA-B\*5801 nešiotojas, ypač jei jis kinų hanių, tajų ar korėjiečių kilmės, alopurinolį galima pradėti vartoti tik jei nėra kitų tinkamų gydymo galimybių ir laikoma, kad nauda bus didesnė už riziką. Reikia ypač atidžiai stebėti, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo sindromu arba SJS/TEN požymių, o pacientą reikia informuoti, kad pirmą kartą pasireiškus simptomams būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Vis dėlto net ir pacientams, neturintiems HLA-B\*5801, gali pasireikšti SJS/TEN nepriklausomai nuo jų etninės kilmės.

#### Ūminiai podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Pradėjus gydymą Duzallo gali pasireikšti podagros paūmėjimas. Taip yra dėl to, kad sumažėjus šlapimo rūgšties koncentracijai serume mobilizuojami audiniuose susikaupę uratai. Reikia apsvaistyti podagros priepuolių profilaktiką (žr. 4.2 skyrių).

Dėl podagros paūmėjimo Duzallo vartojimo nutraukti nereikia. Podagros paūmėjimą reikia gydyti tuo pačiu metu pagal individualų poreikį. Nuolat vartojamas Duzallo podagros paūmėjimus retina.

#### Šlapimo rūgšties akmenų inkstuose poveikis

Skiriant tinkamą gydymą alopurinoliu, suirs dideli šlapimo rūgšties akmenys inkstuose, todėl gali susidaryti nedidelė poveikio šlapimtakiui tikimybė.

#### Skydliaukės sutrikimai

Atliekant ilgalaikį atvirąjį tęstinį tyrimą, ilgą laiką alopurinoliu gydytiems pacientams (5,8 %) buvo nustatytas padidėjęs TSH kiekis (> 5,5  $\mu$ TV/ml). Skiriant alopurinolį pacientams, kurių skydliaukės funkcija pakitusi, būtinos atsargumo priemonės.

#### Kliniškai reikšminga sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais

##### *CYP3A substratai*

Lesinuradas silpnai arba vidutiniškai indukuoja CYP3A (žr. 4.5 skyrių). Jo sukeltos indukcijos pasireiškimo reikia tikėtis praėjus 2–3 nuolatinio Duzallo vartojimo savaitėms. Pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP3A substratai, skirti mažinti lipidų koncentraciją (pvz., lovastatiną ar simvastatiną) arba kraujospūdį (pvz., amlodipiną, felodipiną ar nisoldipiną), rekomenduojama dažniau tirti lipidų koncentraciją ir dažniau matuoti kraujospūdį, nes šių vaistinių preparatų veiksmingumas gali būti mažesnis (žr. 4.5 skyrių).

### *Hormoniniai kontraceptikai*

Kartu vartojant Duzallo, hormoninių kontraceptikų (geriamųjų, injekcinių, transderminių ir implantuojamųjų) poveikis gali būti nepatikimas. Dėl to Duzallo vartojančios vaisingo amžiaus moterys negali pasitikėti vien hormonine kontracepcija ir turi taikyti papildomą kontracepcijos metodą (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

### Laktozės netoleravimas

Duzallo sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Vaistiniai preparatai, su kuriais nerekomenduojama vartoti Duzallo:

#### *Salicilatai ir neselektyviosios urikozurinės veikliosios medžiagos, pvz., probenecidas*

Didesnės kaip 325 mg salicilatų paros dozės gali susilpninti šlapimo rūgšties koncentraciją mažinančią lesinurado poveikį, todėl kartu su Duzallo jų vartoti negalima. Apribojimų kartu vartoti 325 mg ar mažesnes salicilatų paros dozes (pvz., širdies ir kraujagyslių sistemai apsaugoti) nėra. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu mažas acetilsalicilo rūgšties dozes derinyje su alopurinoliu ar feboksostatu vartojusiems pacientams nuosekliai rasta sumažėjusi šlapimo rūgšties koncentracija serume.

Pagrindinis alopurinolio metabolitas oksipurinolis, kuris pats turi gydomąjį poveikį, išskiriamas per inkstus panašiai kaip uratai.

Todėl vaistiniai preparatai, kurie neselektyviai išskiria šlapimo rūgštį, pvz., probenecidas arba salicilatai didelėmis dozėmis, gali paspartinti oksipurinolio išskyrimą. Tai gali sumažinti Duzallo, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos alopurinolio, terapinį poveikį, tačiau šio reiškinio reikšmė būtina vertinti kiekvienu atveju.

#### *Ampicilinas / amoksicilinas*

Pacientams, kuriems su alopurinoliu buvo skiriama ampicilino arba amoksicilino, dažniau nustatytas odos išbėrimas, palyginti su pacientais, kuriems nebuvo skiriami abu vaistiniai preparatai. Šio ryšio priežastis nenustatyta. Tačiau pacientams, vartojantiems Duzallo, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos alopurinolio, rekomenduojama skirti kitą vaistinį preparatą, o ne ampiciliną arba amoksiciliną, kai tai įmanoma.

#### *Didanozinas*

Didanoziną vartojančių sveikų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų organizme didžiausia didanozino koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) ir plotas po kreive (AUC) padidėjo apytiksliai du kartus, kartu vartojant alopurinolį (300 mg per parą), o galutinės pusinės eliminacijos periodui tai įtakos neturėjo. Paprastai šių 2 veikliųjų medžiagų nerekomenduojama vartoti kartu. Jei vartoti kartu būtina, didanozino dozę gali tekti sumažinti, o pacientus atidžiai stebėti.

#### *Epoksidhidrolazės inhibitoriai (pvz., valpro rūgštis, valpromidas)*

Mikrosomų epoksidhidrolazės (mEH) inhibitoriai (pvz., valpro rūgštis, valpromidas) gali trikdyti lesinurado metabolizmą, todėl kartu su jais Duzallo vartoti negalima.

### Kartu vartojami vaistiniai preparatai, į kuriuos reikia atsižvelgti:

#### *Diuretikai*

Pranešta apie išaugusią padidėjusio jautrumo riziką, kai alopurinolis buvo skiriamas su diuretikais, konkrečiai – su tiazidais, ypač esant inkstų funkcijos sutrikimui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

### *Angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitoriai*

Kartu vartojant alopurinolį ir AKF inhibitorius, gali išaugti padidėjusio jautrumo rizika, ypač jau esant inkstų funkcijos sutrikimui.

### *6-merkaptopurinas ir azatioprinas*

Nesumažinus dozės, 6-merkaptopurino ir azatioprino koncentracija serume gali pasiekti toksišką lygį. Pacientams, vartojantiems Duzallo, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos alopurinolio, ir 6-merkaptopuriną arba azatiopriną, būtina numatytąją 6-merkaptopurino arba azatioprino dozę sumažinti iki 25 %. Būtina atidžiai stebėti, ar pacientams pasireiškia gydomasis atsakas ir ar nėra toksinio poveikio.

### *Citostatiniai vaistiniai preparatai*

Alopurinolį vartojant su citostatiniais vaistiniais preparatais (pvz., ciklofosfamidą, doksorubiciną, bleomiciną, prokarbaziną, alkilinančiais vaistiniais preparatais), kraujo diskrazija įvyksta dažniau nei vartojant šias veikliąsias medžiagas po vieną.

Todėl būtina reguliariai stebėti kraujo ląstelių kieki.

### *Vidarabinas (adeninas arabinozidas)*

Nustatyta, kad esant alopurinolio padidėja adenino arabinozido pusinės eliminacijos periodas plazmoje, todėl šias dvi veikliąsias medžiagas vartojant kartu būtina ypač atidžiai stebėti, ar nesustiprėja toksinis poveikis.

### *CYP3A substratai*

Dėl lesinurado sukeltos silpnos ar vidutinės CYP3A indukcijos gali sumažėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP3A substratai, ekspozicija plazmoje. Su sveikais asmenimis atliktų lesinurado ir CYP3A substratų sąveikos tyrimų metu lesinuradas sumažino sildenafilio ir amlodipino koncentracijas plazmoje. HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, kurie yra jautrūs CYP3A substratai, gali sąveikauti su lesinuradu. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu kartu vartotus vaistinius preparatus, kurie yra CYP3A substratai (mažinančius lipidų koncentraciją arba antihipertenzinius), teko keisti didesnei daliai pacientų, vartojusių lesinurado 200 mg derinyje su ksantinoksidazės inhibitoriumi negu placebo derinyje su ksantinoksidazės inhibitoriumi (atitinkamai 35 % ir 28 %). Reikia atsižvelgti į kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai, veiksmingumo sumažėjimo galimybę ir nuolat tirti veiksmingumą (pvz., matuoti kraujospūdį ir cholesterolio koncentraciją) (žr. 4.4 skyrių).

### *Ciklosporinas*

Alopurinolis gali padidinti ciklosporino koncentraciją plazmoje, kai šie vaistiniai preparatai vartojami kartu. Reikia atsižvelgti į dažnesnių ciklosporinui būdingų nepageidaujamų reakcijų galimybę. Dėl kartu vartojamo lesinurado sukeltos silpnos ar vidutinės CYP3A indukcijos šis poveikis gali sumažėti arba galiausiai dingti. Tačiau duomenų nėra.

Pacientams, kuriems persodinti organai, būtina dažnai tirti ciklosporino kiekį ir prireikus keisti jo dozę, ypač pradėdant arba nutraukiant Duzallo vartojimą.

### *Hormoniniai kontraceptikai*

Lesinuradas silpnai arba vidutiniškai indukuoja CYP3A, todėl gali sumažinti kai kurių hormoninių kontraceptikų koncentracijas plazmoje ir jų veiksmingumą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

### *CYP2B6 substratai*

Tyrimų *in vitro* duomenimis, lesinuradas gali silpnai indukuoti CYP2B6, tačiau kliniškai ši sąveika netirta. Dėl to, jei pacientas vartoja lesinuradą, reikia stebėti, ar nesumažėjo kartu vartojamų CYP2B6 substratų (pvz., bupropiono, efavirenzo) veiksmingumas.

Remiantis sąveikos sveikų asmenų arba podagra sergančių pacientų organizmuose duomenimis, lesinuradas neturi kliniškai reikšmingos sąveikos su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) (naproksenu ir indometacinu) arba kolchicinu.

### *Teofilinas*

Nustatyta, kad alopurinolis slopina teofilino metabolizmą. Šį sąveikos mechanizmą galima paaiškinti tuo, kad žmogaus organizme ksantino oksidazė dalyvauja teofilino biotransformacijoje. Duzallo gydomiems pacientams būtina stebėti teofilino kiekį.

### *Chlorpropamidas*

Jei Duzallo, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos alopurinolio, skiriama kartu su chlorpropamidu esant silpnai inkstų funkcijai, galima padidėjusi ilgesnio hipoglikeminio aktyvumo rizika.

### *CYP2C9 inhibitoriai ir induktoriai*

Kartu vartojant CYP2C9 inhibitorių, lesinurado ekspozicija padidėja. Flukonazolas (vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitorius) padidino lesinurado AUC 56 %, jo  $C_{max}$  38 % ir taip pat nepakitusio lesinurado kiekį šlapime. Kitų vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitorių (pvz., amjodarono) įtaka lesinurado farmakokinetikai turėtų būti panaši. Dėl to vartojant Duzallo kartu su vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitoriais rekomenduojamos atsargumo priemonės. Kartu vartojant CYP2C9 induktorių (pvz., vidutinį CYP2C9 induktorių karbamazepiną), tikėtinas lesinurado ekspozicijos sumažėjimas. Kartu vartojant CYP2C9 induktorių reikia stebėti, ar nesumažėjo Duzallo veiksmingumas.

### *Kumarino grupės antikoagulantai*

Nustatyta alopurinolio ir kumarinų sąveika tiriant eksperimentinėmis sąlygomis. Klinikinė reikšmė neaiški. Geriamuosius antikoaguliantus vartojančiam pacientui skiriant Duzallo reikia atsižvelgti į galimą sąveiką. Visi pacientai, vartojantys kumarino grupės antikoagulantų, turi būti atidžiai stebimi.

### *Aliuminio hidroksidas*

Kartu vartojant aliuminio hidroksidą, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alopurinolio, poveikis gali susilpnėti. Tarp šių kartu vartojamų vaistinių preparatų turi būti mažiausiai 3 valandų pertrauka.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie lesinurado vartojimą nėštumo metu nėra, o apie alopurinolio – nepakanka. Lesinurado tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio neparodė. Nepakanka alopurinolio tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Duzallo geriau nevartoti. Duzallo vartojančios vaisingos moterys negali pasitikėti vien hormonine kontracepcija (geriamaisiais, injekciniais, transderminiais ir implantuojamaisiais kontraceptikais) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### Žindymas

Alopurinolis ir jo metabolitas oksipurinolis išsiskiria į moterų pieną. Duzallo nerekomenduojama vartoti žindymo metu.

### Vaisingumas

Lesinurado ir alopurinolio poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Žiurkių patinų ir patelių tyrimai lesinurado poveikio poravimuisi ar vaisingumui neparodė. Atliekant alopurinolio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis ir triušiais ir duodant iki dvidešimties kartų už įprastą žmonėms skiriamą didesnes dozes nustatyta, kad vaisingumas nebuvo sutrikdytas.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Lesinuradas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau, kadangi alopurinolio vartojantiems pacientams nustatyta tokių nepageidaujamų reakcijų kaip mieguistumas, galvos svaigimas ir ataksija (žr. 4.8 skyrių), prieš vairuodami, valdydami mechanizmus



arba dalyvaudami pavojingoje veikloje pacientai turi imtis atsargumo priemonių, kol bus pagrįstai įsitikinę, kad Duzallo nedaro neigiamo poveikio jų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Lesinurado 200 mg saugumas vertintas atliekant 3 fazės sudėtinio gydymo klinikinius tyrimus, įskaitant tęstinius. Lesinurado 200 mg vartojusiems pacientams dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos yra gripas, gastroezofaginio reflukso liga, galvos skausmas ir padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje. Sunkių nepageidaujamų reakcijų (inkstų nepakankamumas, sutrikusi inkstų funkcija ir nefrolitiazė) pasireiškė nedažnai (mažiau kaip 1 iš 100 pacientų) (žr. 1 lentelę). Klinikinių tyrimų metu dauguma nepageidaujamų reakcijų būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo ir praeidavo toliau vartojant lesinuradą. Nepageidaujama reakcija, dėl kurios dažniausiai (0,8 %) teko nutraukti lesinurado vartojimą, buvo padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (dažnis 0,8 %). Alopurinolio sukeliama nepageidaujama poveikio dažnis gali skirtis priklausomai nuo vartojamos dozės ir kitų kartu skiriamų vaistinių preparatų.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnai ( $\geq 1/10$ ), dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnai (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retai (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ) ir labai retai ( $< 1/10\ 000$ ).

Klinikinių tyrimų metu lesinurado 200 mg kartą per parą derinyje su alopurinoliu vartojusiems pacientams nustatytų nepageidaujamų reakcijų ir nepageidaujamų reakcijų, nustatytų vartojant vien alopurinolį, sąrašas pateikiamas 1 lentelėje.

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Reti</b>	<b>Labai reti</b>
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	gripas			šunvotė
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>				angioimunoblastinė T ląstelių limfoma
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>				agranulocitozė*, aplazinė anemija*, trombocitopenija*
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		padidėjęs jautrumas**		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		dehidratacija		cukrinis diabetas, hiperlipidemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>				depresija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	galvos skausmas			koma, paralyžius, ataksija, neuropatija, parestezija, mieguistumas / apsnūdimas, disgeuzija
<i>Akių sutrikimai</i>				katarakta, regėjimo sutrikimai (regos aštrumo sumažėjimas ir neryškus matymas), makulopatija
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>				galvos svaigimas
<i>Širdies sutrikimai</i>				krūtinės angina, bradikardija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>				hipertenzija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	gastroezofaginio reflukso liga	pykinimas, vėmimas ir viduriavimas		pasikartojanti hematemėzė, statorėja, stomatitas, pasikeitęs tuštinimosi dažnumas

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Reti</b>	<b>Labai reti</b>
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>		pakitę kepenų funkcijos rodmenys	hepatitas	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	išbėrimas			Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, angioneurozinė edema, vaistinio preparato sukeltas odos išbėrimas, alopecija, plaukų spalvos pokyčiai
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>				mialgija
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		inkstų nepakankamumas* **, inkstų funkcijos sutrikimas, nefrolitiazė	urolitiazė	hematurija, azotemija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>				vyrų nevaisingumas, erekcijos sutrikimas, ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimas</i>				edema, bendras negalavimas, astenija
<i>Tyrimai</i>	Padidėjusi skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje****, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje			

\* Labai retai pranešta apie trombocitopeniją, agranulocitozę ir aplazinę anemiją, ypač asmenims, kurių inkstų ir (arba) kepenų funkcija sutrikusi

\*\* Fotodermatozė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, alerginis dermatitas, niežėjimas ir dilgėlinė.

\*\*\* Apima šiuos terminus: inkstų nepakankamumas, lėtinis inkstų nepakankamumas ir ūminis inkstų nepakankamumas.

\*\*\*\* Atitinkamuose tyrimuose nustatytą padidėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) koncentraciją, nenustatytas poveikis laisvo T4 kiekiui arba nustatytas TSH kiekis, rodantis subklinikinę hipotirozę.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Inkštų reiškiniai*

Duzallo, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos lesinurado, didina šlapimo rūgšties išsiskyrimą per inkstus, todėl gali trumpam padidėti kreatinino koncentracija serume, pasireikšti su inkstais susijusių nepageidaujamų reakcijų ir susidaryti inkstų akmenų (žr. 5.1 skyrių).

### *Kardiovaskulinis saugumas*

Randomizuotų dvigubai aklų placebo kontroliuojamų sudėtinio gydymo klinikinių tyrimų (CLEAR1 ir CLEAR2) metu analizuotų didžiųjų kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinų (DKNR) dažnis nepadidėjo (žr. 5.1 skyrių).

### *Padidėjęs jautrumas*

Lesinurado klinikinių tyrimų metu užfiksuota retų padidėjusio jautrumo reakcijų (fotodermatozė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, alerginis dermatitas, niežėjimas ir dilgėlinė). Nė viena iš šių reakcijų nebuvo sunki, nė vieno paciento hospitalizuoti nereikėjo.

### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti karščiavimu, odos reakcijomis, šaltkrėčiu ir artralgija. Uždelstas daugybinius organus paveikiantis padidėjusio jautrumo sutrikimas (vadinamas padidėjusio jautrumo sindromu arba DRESS) su karščiavimu, išbėrimais, vaskulitu, limfadenopatija, pseudolimfoma, artralgija, leukopenija, eozinofilija, hepatosplenomegalija, normos neatitinkančiais kepenų funkcijos tyrimų rezultatais ir tulžies latakų nykimo sindromu (vidinių tulžies latakų irimas ir nykimas), pasireiškiantis įvairiais deriniais. Gali būti paveikti ir kiti organai (pvz., kepenys, plaučiai, inkstai, kasa, miokardas ir gaubtinė žarna). Jei tokia reakcija pasireikštų bet kuriuo gydymo metu, Duzallo vartojimą būtina nedelsiant ir visam laikui nutraukti.

Pacientams, kuriems pasireiškia padidėjusio jautrumo sindromas, pakartotinai šio vaistinio preparato skirti negalima.

Paprastai generalizuotos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė pacientams, turintiems inkstų ir (arba) kepenų sutrikimą, ypač kai baigtis buvo mirtina.

### *Odos reakcijos*

Odos reakcijos yra dažniausios ir jos gali atsirasti bet kuriuo gydymo momentu. Jos gali pasireikšti kaip niežulys, makulopapulinis išbėrimas, kartais žvynelinis, kartais purpurinis ir retai eksfoliacinis išbėrimas, pvz., SJS/TEN. Didžiausia SJS ir TEN ar kitų sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų rizika kyla pirmosiomis gydymo savaitėmis. Pacientams, kuriems pasireiškia SJS/TEN, pakartotinai šio vaistinio preparato skirti negalima.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Lesinuradas

Specifinio perdozavimo gydymo nėra, jo simptomai nežinomi.

### Alopurinolis

Remiantis literatūroje pateikiamais duomenimis, vienam pacientui, prarijus vieną 20 g alopurinolio dozę, pasireiškė pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir galvos svaigulys. Kitam pacientui suvartojus 22,5 g alopurinolio dozę nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Konkretus priešnuodis nežinomas.

Įtariant perdozavimą, pacientą reikia gydyti simptominėmis ir palaikomosiomis priemonėmis, įskaitant pakankamą hidrataciją. Kartu pavartojus su azatioprinu arba 6-merkaptopurinu, reikia taikyti absorbciją mažinančias arba eliminaciją didinančias priemones, pvz., hemodializę (pastaroji gali būti taikoma pacientams, kuriems yra sunkus inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas).

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai nuo podagros, šlapimo rūgšties gamybą slopinantys preparatai, ATC kodas – M04AA51.

#### Veikimo mechanizmas

Duzallo sudėtyje yra lesinurado ir alopurinolio – tai dvi hiperurikemiją mažinančios veikliosios medžiagos, kurių veikimo mechanizmai papildoma vienas kitą.

Lesinuradas yra selektyvus šlapimo rūgšties reabsorbcijos inhibitorius, kuris slopina šlapimo rūgšties nešiklį URAT1. URAT1 nulemia išfiltruotos šlapimo rūgšties didžiosios dalies reabsorbciją iš inkstų kanalėlių spindžio. Slopindamas URAT1, lesinuradas didina šlapimo rūgšties išskyrimą ir dėl to mažina jos koncentraciją serume. Be to, lesinuradas slopina OAT4 (šlapimo rūgšties nešiklį, turintį įtakos diuretikų sukeliama hiperurikemijai).

Derinyje vartojami lesinuradas ir ksantinoksidazės inhibitorius didina šlapimo rūgšties išskyrimą ir mažina jos gamybą, todėl šlapimo rūgšties koncentracija serume sumažėja dar labiau.

Alopurinolis yra ksantinoksidazės inhibitorius. Alopurinolis ir jo pagrindinis metabolitas oksipurinolis mažina šlapimo rūgšties koncentraciją plazmoje bei šlapime slopindami ksantino oksidazę – fermentą, katalizuojantį hipoksantino oksidaciją į ksantiną ir ksantino – į šlapimo rūgštį. Be to, kai kurių, bet ne visų hiperurikemija sergančių pacientų organizme ne tik slopinamas purinų katabolizmas, bet ir silpninama de novo purinų biosintezė vykstant atgaliniam hipoksantinguanino fosforiboziltransferazės slopinimui. Kiti alopurinolio metabolitai yra alopurinol-ribozidas ir oksipurinol-7-ribozidas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Lesinurado 200 mg derinyje su alopurinoliu kartą per parą dozės veiksmingumas buvo tiriamas 2 daugiacentrių, randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Juose dalyvavo 812 hiperurikemija ir podagra sirgusių suaugusių pacientų (iš jų 11 % buvo senyvi, t. y.  $\geq 65$  metų) (tyrimai CLEAR1 ir CLEAR2). Visi tyrimai truko 12 mėn., podagros paūmėjimo profilaktikai pirmuosius 5 lesinurado vartojimo mėnesius kartu buvo skiriama kolchicino arba NVNU.

#### *Duzallo vartojimas nesant pakankamo veiksmingumo*

Į CLEAR1 ir CLEAR2 tyrimus buvo įtraukti podagra sirgę pacientai, vartoję nuolatinę bent 300 mg (esant vidutiniškai sutrikusiai inkstų funkcijai – bent 200 mg) alopurinolio dozę, turėję didesnę kaip 6,5 mg/dl šlapimo rūgšties koncentraciją serume ir patyrę bent 2 podagros paūmėjimus per paskutinius 12 mėn. 61 % abiejuose šiuose tyrimuose dalyvavusių pacientų inkstų funkcija buvo lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, 19 % iš pradžių turėjo podagrinių mazgelių. Į šiuos tyrimus įtraukti pacientai toliau vartojo tą pačią alopurinolio dozę ir buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 kartu vartoti lesinurado 200 mg, lesinurado 400 mg arba placebo kartą per parą.

Pagrindinė CLEAR1 ir CLEAR2 tyrimų veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, pasiekusių tikslinę šlapimo rūgšties koncentraciją serume ( $< 6$  mg/dl) per 6 mėn. Abiejų tyrimų metu dalis pacientų, pasiekusių tikslinę šlapimo rūgšties koncentraciją serume ( $< 6$  mg/dl) po 6 mėn. ir po 12 mėn., lesinurado 200 mg derinio su alopurinolio  $\geq 300$  mg per parą (tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas –  $\geq 200$  mg per parą) grupėje buvo reikšmingai didesnė negu placebo ir alopurinolio derinio (žr. 3 lentelę).

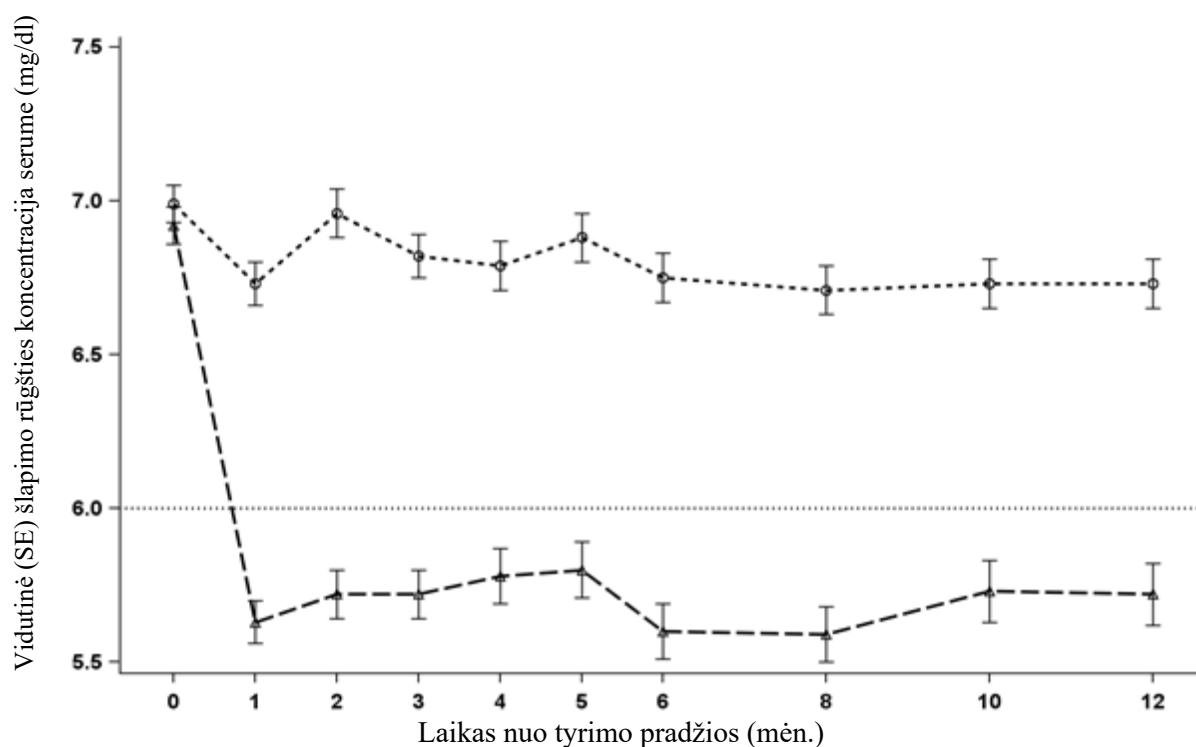
Atsako stabilumą rodo tai, kad lesinurado 200 mg derinyje su alopurinoliu vartojusių ir tikslinę šlapimo rūgšties koncentraciją serume pasiekusių pacientų dalis kiekvieno vizito 3 mėn. iš eilės metu (t. y. po 4, 5 ir 6 mėn.) buvo didesnė negu vartojusių placebo derinyje su alopurinoliu (žr. 3 lentelę).

**3 lentelė. Pacientai, vartoję lesinuradą kartu su alopurinoliu ir pasiekę tikslinę šlapimo rūgšties koncentraciją serume (< 6 mg/dl), bendrais CLEAR1 ir CLEAR2 tyrimų duomenimis**

	Pacientai, pasiekę tikslinę šlapimo rūgšties koncentraciją serume (< 6,0 mg/dl) N (%)		Skirtumas (95 % PI)
Laikas	Placebas ir alopurinolis N = 407	Lesinuradas 200 mg ir alopurinolis N = 405	Lesinuradas 200 mg plg. su placebo
4, 5 ir 6 mėn.	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (nuo 0,21 iki 0,32)
6 mėn.	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (nuo 0,23 iki 0,36)
12 mėn.	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (nuo 0,18 iki 0,31)

Kartu su alopurinoliu papildomai vartotas lesinuradas (palyginus su placebo) sukėlė vidutinės šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimą, kuris išliko ilgai tęsiant šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 1 pav.).

**1 pav. Vidutinė šlapimo rūgšties koncentracija serume bendrais lesinurado derinio su alopurinoliu klinikinių tyrimų duomenimis pacientams, kuriems vien alopurinolis reikiamo atsako nesukėlė (šlapimo rūgšties koncentracija serume išliko  $\geq 6$  mg/dl)**



**Vartojimo grupė:** --o-- Placebas ir alopurinolis, --Δ-- Lesinurado 200 mg ir alopurinolis

Kiekvieno tyrimo metu šlapimo rūgšties koncentraciją serume  $< 5$  mg/dl per 6 mėn. pasiekė didesnę lesinurado 200 mg derinyje su alopurinoliu vartojusių pacientų dalis negu vartojusių placebo su alopurinoliu (CLEAR1 – atitinkamai 29 % ir 10 %, CLEAR2 – atitinkamai 35 % ir 5 %).

*Pagrindinė vertinamoji baigtis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Tikslinę šlapimo rūgšties koncentraciją serume po 6 mėn. pasiekė 56 % lesinurado 200 mg ir 29 % placebo papildomai kartu su alopurinoliu (200–900 mg dozėmis) vartojusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo lengvai arba vidutiniškai sutrikusi (apskaičiuotas kreatinino klirensas – 30–89 ml/min, pacientų procentinė dalis panaši kaip bendroje populiacijoje).

*Klinikinė vertinamoji baigtis – podagros paūmėjimai, kuriuos reikėjo gydyti*

Podagros paūmėjimų, kuriuos reikėjo gydyti, dažnis per paskutinius šešis randomizuotų tyrimų mėnesius (t. y. kai buvo nutraukta podagros paūmėjimų profilaktika) buvo mažas ir panašus kaip placebo grupėje (jo mediana buvo nulis). Ilgalaikių nekontroliuojamų tęstinių tyrimų metu podagros paūmėjimų, kuriuos reikėjo gydyti, dažnis sumažėjo dar 60 % į juos įtrauktų pacientų, iki vienerių metų toliau vartojusių lesinurado 200 mg derinyje su alopurinoliu arba febuksostatu.

*Klinikinės vertinamosios baigtys - kartu vartojant tiazidų*

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu tiazidinių diuretikų derinyje su alopurinoliu vartojusiems pacientams nuosekliai rasta sumažėjusi šlapimo rūgšties koncentracija serume.

#### *Klinikinės vertinamosios baigtys - inkstų sutrikimai*

Dviejų 12 mėn. trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu vartojant lesinuradą derinyje su alopurinoliu (juos lyginus su alopurinolio ir placebo deriniu) kreatinino koncentracija serume, palyginus su pradine, 1,5–2 kartus padidėjo 4,4 % pacientų, vartojusių lesinurado 200 mg, ir 2,2 % – placebo. 2 kartus ar daugiau, palyginus su pradine, ji padidėjo 1,5 % pacientų, vartojusių lesinurado 200 mg, ir 0 % – placebo. Šie kreatinino koncentracijos serume padidėjimai dažniausiai praeidavo, dauguma atvejų gydymo nenutraukus. Su inkstais susijusių nepageidajamų reakcijų užfiksuota 4,9 % pacientų, vartojusių lesinurado 200 mg, ir 4,2 % – placebo, o gydymą dėl jų nutraukti teko 1,0 % pacientų abiejose vartojimo grupėse (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausia inkstų nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (rasta 3,7 % pacientų, vartojusių lesinurado 200 mg, ir 2,2 % – placebo). Visose pacientų, kurių inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi, vartojimo grupėse su inkstais susijusių nepageidajamų reakcijų dažnis buvo panašus: lesinurado 200 mg – 13,4 % ir placebo – 12,5 %. Sunkių su inkstais susijusių nepageidajamų reakcijų (pvz., ūminis inkstų nepakankamumas ir sutrikusi inkstų funkcija) užfiksuota 0,2 % pacientų, vartojusių placebo, o vartojusiems lesinurado 200 mg jų nenustatyta.

Ilgalaikių (iki 52 mėn.) tęstinių tyrimų duomenimis šio vaistinio preparato saugumo inkstų požiūriu pobūdis atitinka nustatytą placebo kontroliuojamų tyrimų metu.

Pacientus, kuriems anksčiau buvo diagnozuoti akmenys inkstuose, buvo leidžiama įtraukti į 12 mėn. trukmės lesinurado ir alopurinolio derinių tyrimus. Šių tyrimų metu su inkstų akmenimis susijusių nepageidajamų reakcijų (dažniausiai nefrolitiazė) užfiksuota 0,5 % pacientų, vartojusių lesinurado 200 mg, ir 1,2 % – placebo.

#### *Klinikinės vertinamosios baigtys - kardiovaskulinis saugumas*

Randomizuotų dvigubai aklų placebo kontroliuojamų sudėtinio gydymo klinikinių tyrimų metu pacientų, patyrusių analizuotų didžiųjų kardiovaskulinių nepageidajamų reiškinių (DKNR; kardiovaskulinę mirtį, nemirtiną miokardo infarktą ar nemirtiną insultą) skaičius, tenkantis 100 pacientų ekspozicijos metų, buvo 0,60 (95 % pasikliautinis intervalas (PI) – nuo 0,15 iki 2,41) vartojant placebo, 0,61 (95 % PI – nuo 0,15 iki 2,43) vartojant lesinurado 200 mg derinyje su alopurinoliu (CLEAR1 ir CLEAR2). Priežastinio ryšio su lesinurado vartojimu nenustatyta. Tuose pačiuose tyrimuose visi pacientai, kurie vartodami lesinurado 200 mg patyrė DKNR, buvo sirgę širdies nepakankamumu, insultu arba miokardo infarktu. Pacientų, turėjusių didelę pradinę kardiovaskulinę riziką (patyrusių praeinančių išemijos priepuolių, krūtinės anginą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą, periferinių kraujagyslių ligą ir (arba) insultą), pogrupio post-hoc analizės parodė, kad DKNR įvyko 0 iš 39 placebo ir 2 iš 43 lesinurado 200 mg vartojusių pacientų.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Duzallo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais hiperurikemijos profilaktikai ir gydymui duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

#### *Lesinuradas*

Lesinurado absoliutus biologinis prieinamumas yra apie 100 %. Išgertas lesinuradas greitai absorbuojamas. Duzallo vartojant su riebiu ir kaloringu maistu, lesinurado AUC nepakito, o  $C_{max}$  sumažėjo 46 % ir  $T_{max}$  padidėjo nuo 2 iki 4,5 val., palyginti su vartojimu nevalgius.

Klinikinių tyrimų metu lesinuradas buvo vartojamas valgio metu, kadangi tuomet šlapimo rūgšties koncentracija serume sumažėdavo labiau (žr. 4.2 skyrių).

Lesinuradas yra lesinurado atropizomerų mišinys santykiu 50:50. Pirmo ir antro atropizomerų AUC 0-24 buvo 44:56, kadangi pirmojo atropizomero metabolizmas yra ekstensyvesnis ir dėl to jo ekspozicija plazmoje mažesnė negu antrojo.



### *Alopurinolis*

Alopurinolis sparčiai absorbuojamas iš virškinimo trakto, jo pusinės eliminacijos periodas plazmoje siekia maždaug vieną valandą.

Duzallo vartojant su riebiu ir kaloringu maistu, alopurinolio AUC nepakito, o  $C_{max}$  sumažėjo 18 % ir  $T_{max}$  padidėjo nuo 1,25 iki 3 val., palyginti su vartojimu nevalgius. Oksipurinolio AUC ir  $C_{max}$  maistas nedaro poveikio.

### Pasiskirstymas

#### *Lesinuradas*

Didelė lesinurado dalis (daugiau kaip 98 %) būna prisijungusi prie plazmos baltymų, ypač albumino. Sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai, prie plazmos baltymų prisijungusi dalis reikšmingai nepakinta. Į veną suleisto lesinurado vidutinis pusiausvyros pasiskirstymo tūris yra maždaug 20 l. Vidutinis lesinurado AUC ir  $C_{max}$  plazmoje ir kraujyje santykis buvo maždaug 1,8 – tai rodo jo neprasisiskverbimą arba palyginus nedidelio jo kiekio patekimą į eritrocitus.

#### *Alopurinolis*

Alopurinolis menkai jungiasi su plazmos baltymais, todėl nemanoma, kad jungimosi su plazmos baltymais pokyčiai reikšmingai keistų klirensą. Alopurinolio tariamasis pasiskirstymo tūris yra apytiksliai 1,6 l/kg, tai rodo santykinai ekstensyvų sugėrimą audiniuose. Alopurinolio koncentracija žmogaus organizmo audiniuose nenustatyta, tačiau tikėtina, kad didžiausios alopurinolio ir oksipurinolio koncentracijos bus kepenyse ir žarnų gleivinėje, kur ksantino oksidazės aktyvumas didelis.

### Biotransformacija

#### *Lesinuradas*

Lesinuradas metabolizuojamas oksidacijos būdu daugiausiai veikiant citochromui P450 (CYP) 2C9 į tarpinį metabolitą M3c (*in vivo* jo nerasta) ir paskui veikiant mikrosomų epoksidhidrolazei (mEH) – į metabolitą M4. CYP1A1, CYP2C19 ir CYP3A įtaka lesinurado metabolizmui yra minimali. Pirmąjį atropizomerą ekstensyviai metabolizuoja CYP2C9, o antrojo atropizomero labai nedaug metabolizuoja CYP2C9 ir CYP3A4. Nėra žinoma, kad lesinurado metabolitai turėtų įtakos šlapimo rūgšties koncentraciją mažinančiam jo poveikiui.

#### *Alopurinolis*

Pagrindinis alopurinolio metabolitas yra oksipurinolis. Kiti alopurinolio metabolitai yra alopurinol-ribozidas ir oksipurinol-7-ribozidas.

### Eliminacija

#### *Lesinuradas*

Inkstų klirensas yra 25,6 ml/min (variacijos koeficientas VK = 56 %). Didelė lesinurado dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, o jo inkstų klirensas (palyginus su įprastu žmonių glomerulų filtracijos greičiu) yra didelis – tai rodo aktyvios sekrecijos svarbą lesinurado išskyrimui per inkstus. Pavartojus vienkartinę radioaktyviu izotopu žymėto lesinurado dozę, per 7 dienas 63 % pavartotos dozės radioaktyvumo randama šlapime ir 32 % – išmatose. Didžioji dalis šlapime randamo radioaktyvumo (> 60 % dozės) į šlapimą išskiriama per pirmąsias 24 val. Nepakitęs lesinuradas šlapime sudaro maždaug 30 % dozės. Lesinurado pusinis eliminacijos periodas ( $t_{1/2}$ ), išgėrus vieną dozę, buvo maždaug 5 val. Kartotinai vartojamas lesinuradas nesikaupia.

### *Alopurinolis*

Apytiksliai 20 % praryto alopurinolio išsiskiria su išmatomis. Alopurinolis eliminuojamas į oksipurinoli daugiausiai metabolinės konversijos būdu, kurią atlieka ksantino oksidazė ir aldehydų oksidazė. Mažiau kaip 10 % nepakitusios veikliosios medžiagos išskiriama su šlapimu. Alopurinolio pusinės eliminacijos periodas plazmoje yra maždaug 0,5–1,5 val.

Oksipurinolis yra silpnesnis ksantino oksidazės inhibitorius nei alopurinolis, bet oksipurinolio pusinės eliminacijos periodas plazmoje daug ilgesnis. Žmogaus organizme jis siekia 13–30 val. Todėl vartojant vieną alopurinolio paros dozę veiksmingas ksantino oksidazės slopinimas išlaikomas 24 val. laikotarpį. Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme oksipurinolis laipsniškai kaupsis, kol bus pasiekta pusiausvyrinė oksipurinolio koncentracija plazmoje. Tokių pacientų organizme, vartojant 300 mg alopurinolio per parą, oksipurinolio koncentracija plazmoje paprastai siekia 5–10 mg/l. Oksipurinolis šalinamas nepakitęs su šlapimu, bet jo pusinės eliminacijos periodas yra ilgas, nes jis reabsorbuojamas kanalėliuose. Nustatyta, kad pusinės eliminacijos periodas svyruoja nuo 13,6 iki 29 val. Didelį šių verčių skirtumą gali lemti tyrimo modelio ir (arba) kreatinino klirensu pacientų organizme skirtumai.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Kartotinai vartojant lesinuradą kartą per parą, nuo laiko priklausomų farmakokinetinių savybių pokyčių nenustatyta, proporcingumas dozei išliko.

### Sąveikos tyrimai *in vitro*

Daugiausia lesinurado metabolizuoja CYP2C9 ir mEH, mažiau – CYP1A1, CYP2C19 ir CYP3A. *In vitro* lesinuradas slopina CYP2C8, bet ne CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ar mEH. Be to, *in vitro* lesinuradas indukuoja CYP2B6 ir CYP3A per esminį androstano receptorių (CAR) / pregnano X receptorių (PXR). *In vivo* lesinuradas neslopina ir neindukuoja CYP2C9 ir 2C8, tačiau silpnai ar vidutiniškai indukuoja CYP3A. Poveikis CYP2B6 *in vivo* netirtas.

Lesinuradas yra OATP1B1, OAT1, OAT3 ir OCT1 substratas. Kliniškai reikšmingos lesinurado koncentracijos plazmoje slopina OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 ir OCT1 *in vitro*. Vis dėlto OATP1B1, OAT1, OAT3 ir OCT1 aktyvumo *in vivo* lesinuradas nekeičia. *In vitro* lesinuradas neslopina P glikoproteino, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K ir BSEP.

### Ypatingos populiacijos

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Lesinuradas

Podagra sergančių pacientų, gydytų iki 12 mėn., klinikinių duomenų populiacinė farmakokinetikos analizė rodo, kad lesinurado ekspozicija esant lengvai, vidutiniškai ir sunkiai sutrikusiai inkstų funkcijai būna atitinkamai maždaug 12 %, 31 % ir 65 % didesnė negu tada, kai inkstų funkcija normali.

Asmenims, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (apskaičiuotas kreatinino klirensas – 60-89 ml/min), išgėrusiems vienkartinę lesinurado 200 mg dozę, jo  $C_{max}$  ir AUC buvo atitinkamai 36 % ir 30 % didesni (palyginus su turinčiais normalią inkstų funkciją). Asmenims, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (apskaičiuotas kreatinino klirensas – 30–59 ml/min), išgėrusiems vienkartinę lesinurado 200 mg dozę, lesinurado  $C_{max}$  ir AUC buvo atitinkamai 20 % ir 73 %, o išgėrusiems vienkartinę lesinurado 400 mg dozę – atitinkamai 3 % ir 50 % didesni. Pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (apskaičiuotas kreatinino klirensas < 30 ml/min), išgėrusiems vienkartinę 400 mg dozę, lesinurado  $C_{max}$  buvo 13 % didesnė, o AUC – 113 % didesnis.

#### Alopurinolis

Pacientų, kurių inkstų funkcija silpna, organizme alopurinolio ir oksipurinolio klirensas yra gerokai sumažėjęs, todėl gydant ilgą laiką plazmoje susidaro didesnės šių medžiagų koncentracijos. Po ilgalaikio alopurinolio 300 mg per parą vartojimo pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (kreatinino klirensas nuo 10 iki 20 ml/min), nustatyta apytiksliai 30 mg/l oksipurinolio koncentracija

plazmoje. Tai apytiksliai atitinka koncentraciją, kuri būtų pasiekta skiriant 600 mg per parą dozę pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, būtina mažinti alopurinolio dozę (žr. 4.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai (Child-Pugh A klasė) ar vidutiniškai (Child-Pugh B klasė) sutrikusi, išgėrusiems vienkartinę lesinurado 400 mg dozę, jo  $C_{max}$  buvo panaši, o AUC – atitinkamai 7 % ir 33 % didesnis negu asmenims, kurių kepenų funkcija normali. Vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (Child-Pugh C klasė), klinikinės patirties nėra.

#### *Lėtieji CYP2C9 metabolizuotojai*

Maždaug pusė per burną pavartotos lesinurado dozės pašalinama nuo CYP2C9 priklausomo metabolizmo būdu. Tirta CYP2C9 genotipo įtaka lesinurado farmakokinetikai 8 sveikų žmonių ir 59 podagra sergančių pacientų, kasdien vartojusių po 200-600 mg lesinurado be ksantinoksidazės inhibitoriaus arba kartu su juo, organizme. 400 mg dozės sukelta lesinurado ekspozicija (AUC) vidutiniams CYP2C9 metabolizuotojams (CYP2C9 \*1/\*3 [n = 4]) buvo maždaug 22 %, o lėtajam (CYP2C9 \*3/\*3 [n = 1]) – maždaug 111 % didesnė negu ekstensyviems (CYP2C9 \*1/\*1 [n = 41]), kartu nustatytas didesnio lesinurado kiekio išskyrimas per jų inkstus. Vis dėlto individualūs rodikliai pilnai išliko ekstensyviems metabolizuotojams nustatytose ribose.

Jeigu remiantis anamneze arba kitų CYP2C9 substratų vartojimo patirtimi yra žinoma arba įtariama, kad CYP2C9 metabolizmas yra lėtas, tai vartojant Duzallo reikia atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kitos ypatingos populiacijos*

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, lytis, rasė ir etninė kilmė kliniškai reikšmingos įtakos lesinurado farmakokinetikai neturi. Farmakokinetikos modeliavimo duomenimis pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi ir sumažėjęs CYP2C9 aktyvumas (t. y. CYP2C9 lėtiesiems metabolizuotojams arba kartu vartojantiems CYP2C9 inhibitorių) AUC turėtų būti maždaug 200 % didesnis negu pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nepakitęs CYP2C9 aktyvumas.

#### *Farmakokinetika senyvų pacientų organizme*

Alopurinolio kinetikos neturėtų pakeisti kiti veiksniai nei inkstų funkcijos susilpnėjimas (žr. 5.2 skyriaus dalį „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Lesinuradas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### Alopurinolis

Atliekant tyrimus su gyvūnais ir ilgą laiką duodant dideles alopurinolio dozes, susidarė ksantino precipitātų, sukėlusių šlapimo trakto pakitimų.

Iki šiol atliktais *in vitro* ir *in vivo* tyrimais mutageninio ar kancerogeninio poveikio nenustatyta.

Vieno tyrimo su pelėmis metu, 10 arba 13 vaikingumo dieną į pilvaplėvę suleidus 50 arba 100 mg/kg dozes, nustatyta vaisiaus apsigimimų, tačiau atliekant panašų tyrimą su žiurkėmis ir 12 vaikingumo dieną suleidus 120 mg/kg dozę apsigimimų nenustatyta.

Atliekant išsamius didelių 8–16 vaikingumo dieną per burną duodamų alopurinolio dozių tyrimą su pelėmis (duodant iki 100 mg/kg per parą), žiurkėmis (iki 200 mg/kg per parą) ir triušiais (iki 150 mg/kg per parą), teratogeninio poveikio nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Hidroksipropilceliuliozė  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Laktozė monohidratas  
Krospovidonas  
Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)  
Triacetinas  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Nepermatoma (PVC/PVdC/aliuminio) lizdinė plokštelė.  
Pakuotėje yra 10, 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**



## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ 10, 30 ir 100 plėvele dengtų tablečių**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Duzallo 200 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės  
alopurinolis / lesinuradas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alopurinolio ir 200 mg lesinurado.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių  
30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1300/001	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/18/1300/002	100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/18/1300/005	10 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

duzallo 200 mg/200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Duzallo 200 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės  
alopurinolis / lesinuradas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Grünenthal GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ 10, 30 ir 100 plėvele dengtų tablečių**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Duzallo 300 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės  
alopurinolis / lesinuradas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg alopurinolio ir 200 mg lesinurado.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių  
30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1300/003	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/18/1300/004	100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/18/1300/006	10 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

duzallo 300 mg/200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Duzallo 300 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės  
alopurinolis / lesinuradas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Grünenthal GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Duzallo 200 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Alopurinolis, lesinuradas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Duzallo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Duzallo
3. Kaip vartoti Duzallo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Duzallo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Duzallo ir kam jis vartojamas

Duzallo veikliosios medžiagos yra alopurinolis ir lesinuradas. Šis vaistas vartojamas suaugusiųjų podagrai gydyti, kai- vien tik alopurinolis nesureguliuoja podagros eigos. Podagra yra tam tikras artritas (sąnarių uždegimas), kurį sukelia aplink sąnarius susikaupę šlapimo rūgšties kristalai. Duzallo mažina šlapimo rūgšties kiekį kraujyje, todėl sustabdo šlapimo rūgšties kaupimąsi ir gali apsaugoti nuo tolesnio sąnarių pažeidimo.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Duzallo

##### Duzallo vartoti negalima:

- jeigu yra alergija alopurinoliui, lesinuradui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra pasireiškęs naviko irimo sindromas (tuomet greitai žūva piktybinės ląstelės, todėl gali susidaryti didelė šlapimo rūgšties koncentracija);
- jeigu sergate Lešo-Nyhano (Lesch-Nyhan) sindromu (reta įgimta liga, kuri pasireiškia vaikystėje padidėjusiu šlapimo rūgšties kiekiu kraujyje);
- jeigu Jūsų inkstai dirba labai silpnai arba sergate galutinės stadijos inkstų liga (kai inkstai nebeveikia pakankamai gerai, kad patenkintų organizmo poreikius);
- jeigu Jums persodintas inkstas;
- jeigu Jums atliekamos dializės dėl inkstų nepakankamumo.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Duzallo, jeigu:

- dabar sergate ar anksčiau sirgote širdies nepakankamumu arba kita širdies liga;
- podagra pasunkėtų.

Kai kuriems žmonėms pirmosiomis Duzallo vartojimo savaitėmis ar mėnesiais gali padažnėti podagros priepuoliai (staigus ar stiprus sąnario skausmas ir patinimas, dar vadinamas podagros paūmėjimu). Taip atsitikus, reikia toliau vartoti Duzallo ir pasikonsultuoti su gydytoju arba vaistininku. Svarbu, kad tokiu atveju šis vaistas vis tiek veikia, mažindamas šlapimo rūgšties kiekį. Toliau vartojant Duzallo pagal gydytojo nurodymus, podagros priepuoliai ilgainiui suretės. Jūsų gydytojas gali Jums paskirti kitų vaistų, galinčių padėti išvengti podagros priepuolių arba juos gydyti. Jis pasakys, kiek laiko vartoti šiuos kitus vaistus.

- turite skyd liaukės sutrikimų.

### Išbėrimas ir odos simptomai

Alopurinolį vartojusiems pacientams nustatyta sunkių odos išbėrimo atvejų (padidėjusio jautrumo sindromas, Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Tokio išbėrimo metu gali būti burnos, ryklės, nosies, lyties organų išopėjimas ir akių junginės uždegimas (konjunktyvitas; raudonos ir paburkusios akys). Prieš atsirandant šių sunkių odos išbėrimų dažnai būna į gripą panašūs simptomai: karščiavimas, galvos, viso kūno skausmas. Išbėrimas gali apimti dideles kūno sritis susidarant pūslėms, odos atsiskuksniavimui. Šios sunkios odos reakcijos gali dažniau pasitaikyti:

- kinų hanių, tajų arba korėjiečių kilmės žmonėms;
- žmonėms, kurių inkstų veikla sutrikusi ir kurie šį vaistą vartoja kartu su diuretikais (šlapimo išsiskyrimą didinančiu vaistu).

Jeigu Jums atsirado išbėrimas arba bet kurie iš šių odos simptomų, **nedelsdami nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.**

### Inkstų sutrikimai

Duzallo gali sukelti sunkių inkstų sutrikimų (žr. 4 skyrių). Gydytojas tikrins, ar gerai veikia Jūsų inkstai prieš pradėdamas vartoti Duzallo ir gydymo metu. Jeigu Jūsų kraujo tyrimai rodytų pablogėjusią inkstų funkciją arba pasireikštų inkstų sutrikimų simptomų, gydytojas gali nutraukti Duzallo vartojimą. Inkstų veiklai pagerėjus, gydytojas gali patarti Jums vėl vartoti Duzallo.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Duzallo vartoti nerekomenduojama.

### **Kiti vaistai ir Duzallo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Duzallo gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimą, o kai kurie kiti vaistai – Duzallo veikimą.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:

- daugiau kaip 325 mg acetilsalicilo rūgšties (vartojamo nuo karščiavimo ir skausmo) per parą;
- vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti, pvz., AKF inhibitorių, šlapimo išsiskyrimą didinančių vaistų (diuretikų) ir kalcio kanalų blokatorių, pvz., amlodipiną;
- vaistų padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti, pvz., simvastatiną;
- flukonazolą (vartojamą grybelių infekcijoms gydyti);
- amjodaroną (vartojamą širdies ritmo sutrikimams gydyti);
- valpro rūgštį, valpromidą, fenitoiną arba karbamazepiną (vartojamų traukuliams ar nuotaikos sutrikimams šalinti bei norint išvengti migrenos priepuolių);
- bupropioną (vartojamą gydant depresiją arba norint mesti rūkyti);
- sildenafilį (vartojamą vyrų erekcijos sutrikimams gydyti);
- kontraceptikų (vartojamų norint išvengti nėštumo), įskaitant geriamuosius, injekcinius, pleistrus ir implantuojamuosius;
- kumarino grupės antikoagulantų (vartojamų norint išvengti kraujo krešulių ir juos gydyti);
- antibiotikų, pvz., ampiciliną arba amoksiciliną;
- vaistų AIDS/ŽIV gydyti, pvz., didanoziną, efavirenzą;
- chlorpropamidą (vartojamą gydant diabetą);
- teofiliną (vartojamą gydant kvėpavimo sutrikimus);

- imuninių atsaką silpninančių vaistų (imuninę sistemą slopinančių vaistų), pvz., ciklosporiną, azatiopriną;
- vidarabiną (vartojamą pūslelinei arba vėjaraupiams gydyti);
- citostatinių vaistinių preparatų, pvz., ciklofosamidą, doksorubiciną, bleomiciną, prokarbaziną, alkilinančių vaistinių preparatų, merkaptopuriną (vartojamų vėžiui ar reumatinėms ligoms gydyti);
- aliuminio hidroksidą (vartojamų rėmeniui ir padidėjusiam skrandžio rūgštingumui gydyti – vartojant šiuos du vaistus būtina padaryti bent 3 val. pertrauką).

Jeigu yra kuri nors anksčiau nurodyta problema arba dėl to abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Duzallo.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu Duzallo geriau nevartoti. Pasitarkite su gydytoju.

Duzallo nerekomenduojama vartoti žindymo metu, nes alopurinolis patenka į motinos pieną.

Kartu vartojant Duzallo, hormoninių kontraceptikų (geriamųjų, injekcinių, transderminių ir implantuojamųjų) poveikis gali būti nepatikimas. Reikia apsvarstyti kitus kontracepcijos metodus. Pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Dėl Duzallo galite jausti mieguistumą, svaigulį, eisena gali būti netvirta. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Duzallo sudėtyje yra laktozės**

Duzallo tablečių sudėtyje yra laktozės (tam tikro angliavandens). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti Duzallo**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Kokio stiprumo Duzallo dozę pasirinkti priklauso nuo to, kokia alopurinolio dozė jau vartojama, jį skiriant atskiromis tabletėmis, dozę paskirs gydytojas. Gydytojas Jums nurodys, ar vis dar reikia vartoti papildomas alopurinolio dozes.

Duzallo yra tabletė, vartojama per burną. Rekomenduojama dozė yra 1 tabletė kartą per parą ryte.

Nevartokite daugiau kaip 1 tabletės per parą.

Prarykite tabletę nekramtę užsigerdami vandeniu po pusryčių ryte. Visą dieną gerkite daug vandens, kad sumažėtų inkstų akmenų susidarymo rizika.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Duzallo dozę?**

Išgėrus per didelę šio vaisto dozę, reikia pasikonsultuoti su gydytoju arba nedelsiant vykti į artimiausią ligoninę. Jus gali pykinti arba galite vemti, jausti svaigulį arba viduriuoti.

### **Pamiršus pavartoti Duzallo**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Palaukite ir gerkite kitą Duzallo dozę kitą rytą.

### **Nustojus vartoti Duzallo**

Net pasijutę geriau nenutraukite Duzallo vartojimo, pirma nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### Sunkus šalutinis poveikis

###### **Inkstų sutrikimai**

Jeigu pastebėtumėte kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį, **tuoj pat nutraukite Duzallo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją**, nes jie gali rodyti sutrikusią inkstų funkciją, dėl kurios gali reikėti skubaus gydymo.

Galimi požymiai:

*Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)*

- skausmas šone (žemiau šonkaulių, aukščiau klubo);
- pykinimas;
- vėmimas;
- pakitęs ar pasunkėjęs šlapinimasis;
- nuovargis, bloga savijauta arba apetito stoka.

###### **Padidėjęs jautrumas**

**Tuoj pat nutraukite Duzallo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją**, jeigu Jums pasireiškė padidėjusio jautrumo (alerginė) reakcija.

Galimi požymiai:

*Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)*

- besisluoksniuojanti oda, votys ar išopėjusios lūpos ir burna;
- labai retais atvejais galimas staigus švokštimas, plazdėjimas ar veržimas krūtinėje ir kolapsas.
- karščiavimas, odos išbėrimas, sąnarių skausmas ir normos neatitinkantys kraujo bei kepenų veiklos tyrimų rezultatai (tai gali būti daugybinių organų padidėjusio jautrumo sutrikimo požymiai)

*Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):*

- potencialiai pavojingas gyvybei odos išbėrimas (Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė), iš pradžių pasireiškianti kaip rausvos, į taikinių panašios dėmės arba apvalūs lopai, dažnai su pūslelėmis viduryje. Kiti požymiai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį:
  - o burnos, ryklės, nosies, lyties organų išopėjimas ir konjunktyvitas (raudonos ir paburkusios akys),
  - o plačiai išplitęs pūslėjimas arba odos lupimasis
  - o į gripą panašūs simptomai

*Labai retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)*

- patinę lūpos, liežuvis, veidas, gerklė, pasunkėjęs rijimas ar kvėpavimas arba paraudusi, ruplėmis išbėta, niežinti oda / dilgėlinė (angioneurozinė edema)
- Duzallo gali paveikti kraują, todėl gali lengviau nei įprastai atsirasti kraujosruvų arba imti skaudėti gerklę ar pasireikšti kiti infekcijos požymiai. Toks poveikis paprastai pasireiškia žmonėms, turintiems kepenų ar inkstų sutrikimų (agranulocitozė).

##### Kitas šalutinis poveikis

*Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):*

- padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje;
- gripas;
- galvos skausmas;
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kreatinino kiekis (kuris gali rodyti inkstų sutrikimus);
- rėmuo (skrandžio rūgšties patekimas į stemplę);
- odos išbėrimas.

*Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):*

- inkstų akmenys;
- sutrikusi inkstų veikla;
- odos reakcijos: paraudimas, odos niežulys, išbėrimas ruplėmis (dilgėlinė) ir odos išbėrimas veikiant saulei;
- dehidratacija (per didelio organizmo skysčio kiekio netekimas);
- pykinimas arba vėmimas;
- viduriavimas;
- normos neatitinkantys kepenų veiklos tyrimų rezultatai.

*Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):*

- kepenų sutrikimas (hepatitas );

*Labai retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)*

- skausmas krūtinėje, lėtas širdies plakimas, aukštas kraujospūdis arba lėtas pulsas;
- vėmimas krauju (pasikartojanti hematemezė), pernelyg didelis riebalų kiekis išmatose (steatorėja);
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas), pasikeitęs tuštinimosi dažnumas (pasikeitęs tuštinimasis);
- plaukų slinkimas arba spalvos pakitimas;
- neįprasta gliukozės apykaita (diabetas; gydytojas gali norėti išmatuoti cukraus kiekį Jūsų kraujyje ir patikrinti, ar taip yra);
- didelis cholesterolio kiekis kraujyje (hiperlipidemija);
- depresija;
- koma;
- silpnumas, tirpulis, netvirtas laikymasis ant kojų, nesugebėjimas pajudinti raumenų (paralyžius) arba sąmonės praradimas;
- negebėjimas valdyti raumenų judesių (ataksija);
- odos dilgčiojimo, kutenimo, dūrimo ar deginimo pojūtis (parestezija);
- galvos skausmas, svaigulys, mieguistumas ar regos sutrikimas;
- akies drumstumas (katarakta);
- skonio pokytis;
- kraujas šlapime (hematurija);
- vyrų nevaisingumas arba erekcijos sutrikimas;
- krūtų padidėjimas ir vyrams, ir moterims;
- skysčių kaupimasis, sukeliantis patinimą (edema), ypač kulkšnių;
- raumenų skausmai;
- skausminga odos votis;
- nervų pažeidimas, galintis sukelti tirpimą, skausmą ir silpnumą.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Duzallo**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Duzallo sudėtis

Veikliosios medžiagos yra alopurinolis ir lesinuradas.

Kiekvienoje Duzallo 200 mg/200 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alopurinolio ir 200 mg lesinurado.

Pagalbinės medžiagos yra:

- tabletės šerdyje: hidroksipropilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, krospovidonas, magnio stearatas;
- plėvelėje: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

### Duzallo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Duzallo 200 mg/200 mg plėvelė dengtos tabletės yra blyškiai rožinės pailgos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įgilinta žyma „LES200“ ir „ALO200“.

Duzallo 200 mg/200 mg tabletės tiekiamos 10, 30 ir 100 tablečių lizdinėmis pakuotėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### 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

**Česká republika**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

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

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

**Eesti**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ελλάδα**  
Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

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

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

**Hrvatska**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**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

**Magyarország**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Malta**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

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

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

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

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

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

**România**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Duzallo 300 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Alopurinolis, lesinuradas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Duzallo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Duzallo
3. Kaip vartoti Duzallo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Duzallo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Duzallo ir kam jis vartojamas

Duzallo veikliosios medžiagos yra alopurinolis ir lesinuradas. Šis vaistas vartojamas suaugusiųjų podagrai gydyti, kai- vien tik alopurinolis nesureguliuoja podagros eigos. Podagra yra tam tikras artritas (sąnarių uždegimas), kurį sukelia aplink sąnarius susikaupę šlapimo rūgšties kristalai. Duzallo mažina šlapimo rūgšties kiekį kraujyje, todėl sustabdo šlapimo rūgšties kaupimąsi ir gali apsaugoti nuo tolesnio sąnarių pažeidimo.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Duzallo

##### Duzallo vartoti negalima:

- jeigu yra alergija alopurinoliui, lesinuradui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra pasireiškęs naviko irimo sindromas (tuomet greitai žūva piktybinės ląstelės, todėl gali susidaryti didelė šlapimo rūgšties koncentracija);
- jeigu sergate Lešo-Nyhano (Lesch-Nyhan) sindromu (reta įgimta liga, kuri pasireiškia vaikystėje padidėjusiu šlapimo rūgšties kiekiu kraujyje);
- jeigu Jūsų inkstai dirba labai silpnai arba sergate galutinės stadijos inkstų liga (kai inkstai nebeveikia pakankamai gerai, kad patenkintų organizmo poreikius);
- jeigu Jums persodintas inkstas;
- jeigu Jums atliekamos dializės dėl inkstų nepakankamumo.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Duzallo, jeigu:

- dabar sergate ar anksčiau sirgote širdies nepakankamumu arba kita širdies liga;
- podagra pasunkėtų.

Kai kuriems žmonėms pirmosiomis Duzallo vartojimo savaitėmis ar mėnesiais gali padažnėti podagros priepuoliai (staigus ar stiprus sąnario skausmas ir patinimas, dar vadinamas podagros paūmėjimu). Taip atsitikus, reikia toliau vartoti Duzallo ir pasikonsultuoti su gydytoju arba vaistininku. Svarbu, kad tokiu atveju šis vaistas vis tiek veikia, mažindamas šlapimo rūgšties kiekį. Toliau vartojant Duzallo pagal gydytojo nurodymus, podagros priepuoliai ilgainiui suretės. Jūsų gydytojas gali Jums paskirti kitų vaistų, galinčių padėti išvengti podagros priepuolių arba juos gydyti. Jis pasakys, kiek laiko vartoti šiuos kitus vaistus.

- turite skyd liaukės sutrikimų.

### Išbėrimas ir odos simptomai

Alopurinolį vartojusiems pacientams nustatyta sunkių odos išbėrimo atvejų (padidėjusio jautrumo sindromas, Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Tokio išbėrimo metu gali būti burnos, ryklės, nosies, lyties organų išopėjimas ir akių junginės uždegimas (konjunktyvitas; raudonos ir paburkusios akys). Prieš atsirandant šių sunkių odos išbėrimų dažnai būna į gripą panašūs simptomai: karščiavimas, galvos, viso kūno skausmas. Išbėrimas gali apimti dideles kūno sritis susidarant pūslėms, odos atsiskuksniavimui. Šios sunkios odos reakcijos gali dažniau pasitaikyti:

- kinų hanių, tajų arba korėjiečių kilmės žmonėms;
- žmonėms, kurių inkstų veikla sutrikusi ir kurie šį vaistą vartoja kartu su diuretikais (šlapimo išsiskyrimą didinančiu vaistu).

Jeigu Jums atsirado išbėrimas arba bet kurie iš šių odos simptomų, **nedelsdami nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.**

### Inkstų sutrikimai

Duzallo gali sukelti sunkių inkstų sutrikimų (žr. 4 skyrių). Gydytojas tikrins, ar gerai veikia Jūsų inkstai prieš pradėdamas vartoti Duzallo ir gydymo metu. Jeigu Jūsų kraujo tyrimai rodytų pablogėjusią inkstų funkciją arba pasireikštų inkstų sutrikimų simptomų, gydytojas gali nutraukti Duzallo vartojimą. Inkstų veiklai pagerėjus, gydytojas gali patarti Jums vėl vartoti Duzallo.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Duzallo vartoti nerekomenduojama.

### **Kiti vaistai ir Duzallo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Duzallo gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimą, o kai kurie kiti vaistai – Duzallo veikimą.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:

- daugiau kaip 325 mg acetilsalicilo rūgšties (vartojamo nuo karščiavimo ir skausmo) per parą;
- vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti, pvz., AKF inhibitorių, šlapimo išsiskyrimą didinančių vaistų (diuretikų) ir kalcio kanalų blokatorių, pvz., amlodipiną;
- vaistų padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti, pvz., simvastatiną;
- flukonazolą (vartojamą grybelių infekcijoms gydyti);
- amjodaroną (vartojamą širdies ritmo sutrikimams gydyti);
- valpro rūgštį, valpromidą, fenitoiną arba karbamazepiną (vartojamų traukuliams ar nuotaikos sutrikimams šalinti bei norint išvengti migrenos priepuolių);
- bupropioną (vartojamą gydant depresiją arba norint mesti rūkyti);
- sildenafilį (vartojamą vyrų erekcijos sutrikimams gydyti);
- kontraceptikų (vartojamų norint išvengti nėštumo), įskaitant geriamuosius, injekcinius, pleistrus ir implantuojamuosius;
- kumarino grupės antikoagulantų (vartojamų norint išvengti kraujo krešulių ir juos gydyti);
- antibiotikų, pvz., ampiciliną arba amoksiciliną;
- vaistų AIDS/ŽIV gydyti, pvz., didanoziną, efavirenzą;
- chlorpropamidą (vartojamą gydant diabetą);
- teofiliną (vartojamą gydant kvėpavimo sutrikimus);

- imuninių atsaką silpninančių vaistų (imuninę sistemą slopinančių vaistų), pvz., ciklosporiną, azatiopriną;
- vidarabiną (vartojamą pūslelinei arba vėjaraupiams gydyti);
- citostatinių vaistinių preparatų, pvz., ciklofosfamidą, doksorubiciną, bleomiciną, prokarbaziną, alkilinančių vaistinių preparatų, merkaptopuriną (vartojamų vėžiui ar reumatinėms ligoms gydyti);
- aliuminio hidroksidą (vartojamų rėmeniui ir padidėjusiam skrandžio rūgštingumui gydyti – vartojant šiuos du vaistus būtina padaryti bent 3 val. pertrauką).

Jeigu yra kuri nors anksčiau nurodyta problema arba dėl to abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Duzallo.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu Duzallo geriau nevartoti. Pasitarkite su gydytoju.

Duzallo nerekomenduojama vartoti žindymo metu, nes alopurinolis patenka į motinos pieną.

Kartu vartojant Duzallo, hormoninių kontraceptikų (geriamųjų, injekcinių, transderminių ir implantuojamųjų) poveikis gali būti nepatikimas. Reikia apsvarstyti kitus kontracepcijos metodus. Pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Dėl Duzallo galite jausti mieguistumą, svaigulį, eisena gali būti netvirta. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Duzallo sudėtyje yra laktozės**

Duzallo tablečių sudėtyje yra laktozės (tam tikro angliavandens). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti Duzallo**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Kokio stiprumo Duzallo dozę pasirinkti priklauso nuo to, kokia alopurinolio dozė jau vartojama, jį skiriant atskiromis tabletėmis, dozę paskirs gydytojas. Gydytojas Jums nurodys, ar vis dar reikia vartoti papildomas alopurinolio dozes.

Duzallo yra tabletė, vartojama per burną. Rekomenduojama dozė yra 1 tabletė kartą per parą ryte.

Nevartokite daugiau kaip 1 tabletės per parą.

Prarykite tabletę nekramtę užsigerdami vandeniu po pusryčių ryte. Visą dieną gerkite daug vandens, kad sumažėtų inkstų akmenų susidarymo rizika.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Duzallo dozę?**

Išgėrus per didelę šio vaisto dozę, reikia pasikonsultuoti su gydytoju arba nedelsiant vykti į artimiausią ligoninę. Jus gali pykinti arba galite vemti, jausti svaigulį arba viduriuoti.

### **Pamiršus pavartoti Duzallo**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Palaukite ir gerkite kitą Duzallo dozę kitą rytą.

### **Nustojus vartoti Duzallo**

Net pasijutę geriau nenutraukite Duzallo vartojimo, pirma nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### Sunkus šalutinis poveikis

###### **Inkstų sutrikimai**

Jeigu pastebėtumėte kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį, **tuoj pat nutraukite Duzallo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją**, nes jie gali rodyti sutrikusią inkstų funkciją, dėl kurios gali reikėti skubaus gydymo.

Galimi požymiai:

*Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)*

- skausmas šone (žemiau šonkaulių, aukščiau klubo);
- pykinimas;
- vėmimas;
- pakitęs ar pasunkėjęs šlapinimasis;
- nuovargis, bloga savijauta arba apetito stoka.

###### **Padidėjęs jautrumas**

**Tuoj pat nutraukite Duzallo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją**, jeigu Jums pasireiškė padidėjusio jautrumo (alerginė) reakcija.

Galimi požymiai:

*Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)*

- besisluoksniuojanti oda, votys ar išopėjusios lūpos ir burna;
- labai retais atvejais galimas staigus švokštimas, plazdėjimas ar veržimas krūtinėje ir kolapsas.
- karščiavimas, odos išbėrimas, sąnarių skausmas ir normos neatitinkantys kraujo bei kepenų veiklos tyrimų rezultatai (tai gali būti daugybinių organų padidėjusio jautrumo sutrikimo požymiai)

*Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):*

- potencialiai pavojingas gyvybei odos išbėrimas (Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė), iš pradžių pasireiškianti kaip rausvos, į taikinių panašios dėmės arba apvalūs lopai, dažnai su pūslelėmis viduryje. Kiti požymiai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį:
  - o burnos, ryklės, nosies, lyties organų išopėjimas ir konjunktyvitas (raudonos ir paburkusios akys),
  - o plačiai išplitęs pūslėjimas arba odos lupimasis
  - o į gripą panašūs simptomai

*Labai retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)*

- patinę lūpos, liežuvis, veidas, gerklė, pasunkėjęs rijimas ar kvėpavimas arba paraudusi, ruplėmis išbėta, niežinti oda / dilgėlinė (angioneurozinė edema)
- Duzallo gali paveikti kraują, todėl gali lengviau nei įprastai atsirasti kraujosruvų arba imti skaudėti gerklę ar pasireikšti kiti infekcijos požymiai. Toks poveikis paprastai pasireiškia žmonėms, turintiems kepenų ar inkstų sutrikimų (agranulocitozė).

##### Kitas šalutinis poveikis

*Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):*

- padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje;
- gripas;
- galvos skausmas;
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kreatinino kiekis (kuris gali rodyti inkstų sutrikimus);
- rėmuo (skrandžio rūgšties patekimas į stemplę);
- odos išbėrimas.

*Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):*

- inkstų akmenys;
- sutrikusi inkstų veikla;
- odos reakcijos: paraudimas, odos niežulys, išbėrimas ruplėmis (dilgėlinė) ir odos išbėrimas veikiant saulei;
- dehidratacija (per didelio organizmo skysčio kiekio netekimas);
- pykinimas arba vėmimas;
- viduriavimas;
- normos neatitinkantys kepenų veiklos tyrimų rezultatai.

*Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):*

- kepenų sutrikimas (hepatitas );

*Labai retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)*

- skausmas krūtinėje, lėtas širdies plakimas, aukštas kraujospūdis arba lėtas pulsas;
- vėmimas krauju (pasikartojanti hematemezė), pernelyg didelis riebalų kiekis išmatose (steatorėja);
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas), pasikeitęs tuštinimosi dažnumas (pasikeitęs tuštinimasis);
- plaukų slinkimas arba spalvos pakitimas;
- neįprasta gliukozės apykaita (diabetas; gydytojas gali norėti išmatuoti cukraus kiekį Jūsų kraujyje ir patikrinti, ar taip yra);
- didelis cholesterolio kiekis kraujyje (hiperlipidemija);
- depresija;
- koma;
- silpnumas, tirpulis, netvirtas laikymasis ant kojų, nesugebėjimas pajudinti raumenų (paralyžius) arba sąmonės praradimas;
- negebėjimas valdyti raumenų judesių (ataksija);
- odos dilgčiojimo, kutenimo, dūrimo ar deginimo pojūtis (parestezija);
- galvos skausmas, svaigulys, mieguistumas ar regos sutrikimas;
- akies drumstumas (katarakta);
- skonio pokytis;
- kraujas šlapime (hematurija);
- vyrų nevaisingumas arba erekcijos sutrikimas;
- krūtų padidėjimas ir vyrams, ir moterims;
- skysčių kaupimasis, sukeliantis patinimą (edema), ypač kulkšnių;
- raumenų skausmai;
- skausminga odos votis;
- nervų pažeidimas, galintis sukelti tirpimą, skausmą ir silpnumą.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Duzallo**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Duzallo sudėtis

Veikliosios medžiagos yra alopurinolis ir lesinuradas.

Kiekvienoje Duzallo 300 mg/200 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg alopurinolio ir 200 mg lesinurado.

Pagalbinės medžiagos yra:

- tabletės šerdyje: hidroksipropilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, krospovidonas, magnio stearatas;
- plėvelėje: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

### Duzallo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Duzallo 300 mg/200 mg plėvelė dengtos tabletės yra oranžinės ir šiek tiek rusvos pailgos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įgilinta žyma „LES200“ ir „ALO300“.

Duzallo 300 mg/200 mg tabletės tiekiamos 10, 30 ir 100 tablečių lizdinėmis pakuotėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### 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

**Česká republika**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

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

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

**Eesti**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ελλάδα**  
Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

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

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

**Hrvatska**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**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

**Magyarország**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Malta**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

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

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

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

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

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

**România**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.