

**Medicamento con autorización anulada**

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de alopurinol y 200 mg de lesinurad.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 102,6 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de alopurinol y 200 mg de lesinurad.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 120,3 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, oblongos, de color rosa pálido con un tamaño de 7 × 17 mm. Los comprimidos recubiertos con película están grabados con “LES200” y “ALO200” en una cara.

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película oblongos, de color naranja y ligeramente marrón con un tamaño de 9 × 19 mm.

Los comprimidos recubiertos con película están grabados con “LES200” y “ALO300” en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Duzallo está indicado en adultos para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota que no han alcanzado las concentraciones séricas deseadas de ácido úrico con una dosis adecuada de alopurinol como monoterapia.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis con alopurinol antes de cambiar al paciente el tratamiento a Duzallo.

La elección de la concentración de la dosis de Duzallo depende de la dosis de alopurinol tomada como comprimido(s) individual(es).

La dosis recomendada es de un comprimido de Duzallo (200 mg/200 mg o 300 mg/200 mg) una vez al día. Ésta es también la dosis diaria máxima de Duzallo (ver sección 4.4).

Los pacientes que actualmente reciben dosis de alopurinol superiores a 300 mg pueden cambiarse a Duzallo 200 mg/200 mg o Duzallo 300 mg/200 mg y deben recibir dosis complementarias de alopurinol para cubrir la dosis total de alopurinol tomada antes de cambiar a Duzallo.

Se debe indicar a los pacientes que permanezcan bien hidratados.

Se debe informar a los pacientes de que el incumplimiento de estas instrucciones podría aumentar el riesgo de acontecimientos renales (ver sección 4.4).

El nivel sérico de ácido úrico deseado es de menos de 6 mg/dl (360 µmol/l). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es de menos de 3 mg/dl (300 µmol/l). Se puede realizar un análisis para determinar el nivel sérico de ácido úrico después de 4 semanas para considerar el ajuste del tratamiento al nivel sérico de ácido úrico deseado. Debe tenerse en cuenta la profilaxis del ataque de gota (ver sección 4.4).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2); no obstante, los pacientes de edad avanzada son más propensos a una disminución de la función renal (ver las recomendaciones posológicas en caso de insuficiencia renal). La experiencia en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) es limitada.

##### *Insuficiencia renal*

Duzallo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) inferior a 30 ml/min), con enfermedad renal terminal, en pacientes en diálisis o en receptores de trasplante renal (ver secciones 4.3 y 4.4). Dado su mecanismo de acción, lesinurad podría no ser eficaz en estos pacientes (ver sección 5.1).

Duzallo se debe usar con precaución en pacientes con CrCl de 30 a menos de 45 ml/min (la experiencia con lesinurad en pacientes con un CrCl estimado (CrCle) menor de 45 ml/min es limitada).

##### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). Duzallo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, no se puede hacer una recomendación posológica para Duzallo.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Duzallo en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

Duzallo se debe tomar por la mañana con alimentos y agua.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Síndrome de lisis tumoral o síndrome de Lesch-Nyhan.

Insuficiencia renal grave (CrCl por debajo de 30 ml/min), enfermedad renal terminal, receptores de trasplante de riñón o pacientes en diálisis (ver sección 4.2).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Enfermedad cardiovascular preexistente

Duzallo no está recomendado en pacientes con angina inestable, insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), hipertensión no controlada o con un episodio reciente de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o trombosis venosa profunda en los últimos 12 meses, debido a que los datos con lesinurad de los que se dispone son insuficientes. En pacientes cardiovasculares con una condición estable, se debe evaluar regularmente la relación beneficio/riesgo de cada paciente, teniendo en cuenta los beneficios de reducir la concentración de urato frente al posible aumento del riesgo cardiaco (ver sección 4.8).

#### Acontecimientos renales

El tratamiento con lesinurad 200 mg en combinación con alopurinol se asoció a una incidencia mayor de elevaciones de la creatinina sérica, que se relacionan con un aumento de la excreción renal de ácido úrico. Tras el inicio del tratamiento con Duzallo pueden aparecer reacciones adversas relacionadas con la función renal (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento con Duzallo se debe evaluar la función renal y posteriormente monitorizarla periódicamente (p. ej., 4 veces al año), basándose en consideraciones clínicas, como la función renal basal, hipovolemia, enfermedad concurrente o medicamentos concomitantes. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con elevaciones de la creatinina sérica hasta más de 1,5 veces el valor anterior al tratamiento. En caso de elevación de la creatinina hasta más del doble de su valor anterior al tratamiento o de un valor absoluto de creatinina sérica por encima de 4,0 mg/dl, se debe interrumpir el tratamiento con Duzallo. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que describan síntomas que pudieran indicar nefropatía aguda por ácido úrico, como dolor de costado, náuseas o vómitos, y determinar rápidamente la creatinina sérica. No se debe reanudar el tratamiento con Duzallo si no se encuentra otra explicación para estas alteraciones de la creatinina sérica.

#### Efecto del genotipo CYP2C9

Se debe tratar con precaución a los pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos del CYP2C9, ya que puede aumentar el posible riesgo de reacciones adversas de tipo renal relacionadas con lesinurad (ver secciones 4.8 y 5.2).

## Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol pueden manifestarse de muchas maneras diferentes, incluido el exantema maculopapular, el síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (también conocido como DRESS, por sus siglas en inglés) y el síndrome de Stevens-Johnson/NET. No se debe volver a exponer a pacientes con síndrome de hipersensibilidad medicamentosa y síndrome de Stevens-Johnson/NET. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos para superar las reacciones cutáneas de hipersensibilidad.

Duzallo y todas las dosis adicionales de alopurinol deben suspenderse inmediatamente a la primera aparición de erupción cutánea inducida por alopurinol u otros signos que puedan indicar una reacción alérgica y se debe proporcionar atención médica adicional según sea necesario.

Las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol pueden aumentar en pacientes con disminución de la función renal que reciben diuréticos (en particular, las tiazidas) y Duzallo de manera simultánea (ver secciones 4.5 y 4.8).

### Alelo HLA-B\*5801

Se ha demostrado que el alelo HLA-B\*5801 está asociado con el riesgo de desarrollar síndrome de hipersensibilidad medicamentosa relacionado con alopurinol y el síndrome de Stevens-Johnson/NET. La frecuencia del alelo HLA-B\*5801 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas: hasta el 20 % en la población china Han, entre el 8 % y el 15 % en la población tailandesa, aproximadamente el 12 % en la población coreana y entre el 1 % y el 2 % en la población japonesa o de origen europeo. Se debe considerar la detección de HLA-B\*5801 antes de comenzar el tratamiento con alopurinol en subgrupos de pacientes donde se sabe que la prevalencia de este alelo es alta. La enfermedad renal crónica puede aumentar el riesgo en estos pacientes de manera adicional. Si no está disponible el genotipado de HLA-B\*5801 para los pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, los beneficios deben evaluarse exhaustivamente y considerarse que superan los posibles riesgos más altos antes de comenzar el tratamiento. No se ha establecido el uso del genotipado en otras poblaciones de pacientes. Si se sabe que el paciente es portador de HLA-B\*5801, especialmente en aquellos de ascendencia china, tailandesa o coreana, el alopurinol no debe iniciarse a menos que no haya otras opciones terapéuticas razonables y se crea que los beneficios superan los riesgos. Se requiere vigilancia adicional para detectar signos de síndrome de hipersensibilidad medicamentosa o síndrome de Stevens-Johnson/NET y se debe informar al paciente sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente con la primera aparición de los síntomas.

No obstante, el síndrome de Stevens-Johnson/NET se puede producir en pacientes que son negativos para HLA-B\*5801, independientemente de su origen étnico.

### Ataques agudos de gota (crisis gotosas)

Tras el inicio del tratamiento con Duzallo, se podrían producir ataques de gota. Esto es debido a la reducción de los niveles séricos de ácido úrico, lo que provoca la movilización de urato de los depósitos tisulares. Se debe tener en cuenta la profilaxis del ataque de gota (ver sección 4.2). No es necesario interrumpir el tratamiento con Duzallo ante un ataque de gota. Ésta se debe tratar simultáneamente del modo más adecuado para cada paciente. El tratamiento continuado con Duzallo reduce la frecuencia de los ataques de gota.

### Impacto de los cálculos renales de ácido úrico

El tratamiento adecuado con alopurinol dará lugar a la disolución de los cálculos pélvicos renales de ácido úrico grandes, con la remota posibilidad de impacto en el uréter.

## Trastornos de tiroides

Se observaron unos valores de TSH elevados ( $> 5,5 \mu\text{UI/ml}$ ) en pacientes con tratamiento a largo plazo con alopurinol (5,8 %) en un estudio abierto de extensión a largo plazo. Se debe tener precaución cuando se usa alopurinol en pacientes con alteración de la función tiroidea.

## Interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos

### *Sustratos del CYP3A*

Lesinurad es un inductor débil a moderado del CYP3A (ver sección 4.5). Cabe esperar un efecto de inducción de lesinurad después de 2 o 3 semanas de administración conjunta continua de Duzallo. Se recomienda un control adicional de los lípidos y de la presión arterial en pacientes que usan hipolipemiantes que son sustratos sensibles del CYP3A (como lovastatina o simvastatina) o medicamentos antihipertensivos (como amlodipino, felodipino o nisoldipino), ya que su eficacia puede ver reducida (ver sección 4.5).

### *Anticonceptivos hormonales*

Los anticonceptivos hormonales, ya sean orales, inyectables, transdérmicos o implantables, pueden no ser fiables cuando se administran de forma conjunta con Duzallo. Las pacientes en edad fértil deben utilizar otros métodos anticonceptivos y no se deben fiar de la anticoncepción hormonal sola cuando toman Duzallo (ver secciones 4.5 y 4.6).

## Intolerancia a la lactosa

Duzallo contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se recomienda el uso concomitante con:

### *Salicilatos y principios activos uricosúricos no selectivos, como probenecid*

Los salicilatos en dosis superiores a 325 mg al día pueden disminuir la actividad reductora del ácido úrico sérico de lesinurad, y no se deben administrar de forma conjunta con Duzallo. No hay restricciones en el caso de dosis de salicilatos de 325 mg o menos al día (por ejemplo, para protección cardiovascular).

Se observó una disminución sistemática del ácido úrico sérico en pacientes que estaban recibiendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico en estudios controlados con placebo en combinación con alopurinol o febuxostat.

El oxipurinol, principal metabolito del alopurinol y, en sí mismo, terapéuticamente activo, se excreta por el riñón de forma similar al urato.

Por lo tanto, los medicamentos con actividad uricosúrica no selectiva conocida como probenecid o grandes dosis de salicilatos pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica de Duzallo que contiene el principio activo alopurinol, pero la importancia debe evaluarse en cada caso.

### *Ampicilina/amoxicilina*

Se ha notificado un aumento en la frecuencia de erupción cutánea entre los pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina de manera concurrente con alopurinol, en comparación con los pacientes que no reciben ambos medicamentos. No se ha establecido la causa de la asociación notificada. Sin embargo, se recomienda que en pacientes que reciban Duzallo, que contiene el principio activo alopurinol, se use una alternativa a la ampicilina o amoxicilina cuando esté disponible.

### *Didanosina*

En voluntarios sanos y pacientes con VIH a los que se les administró didanosina, los valores de la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de didanosina en plasma y los del área bajo la curva (AUC) fueron aproximadamente el doble con el tratamiento concomitante con alopurinol (300 mg al día), sin

afectar a la semivida terminal. Por lo general, no se recomienda la administración concomitante de estos 2 principios activos. Si el uso concomitante es inevitable, puede ser necesaria una reducción de la dosis de didanosina, debiendo estar los pacientes estrechamente controlados.

#### *Inhibidores de la epóxido hidrolasa (p. ej., ácido valproico, valpromida)*

Los inhibidores de la epóxido hidrolasa microsomal (EHm) (p. ej., ácido valproico, valpromida) pueden interferir en el metabolismo de lesinurad. Duzallo no se debe administrar con inhibidores de la EHm.

#### Uso concomitante que debe tenerse en cuenta:

##### *Diuréticos*

Se ha notificado un mayor riesgo de hipersensibilidad cuando se administra alopurinol con diuréticos, en particular tiazidas, especialmente en la insuficiencia renal (ver sección 4.4 y sección 5.1).

##### *Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)*

El uso simultáneo de alopurinol e inhibidores de la ECA puede conducir a un mayor riesgo de hipersensibilidad, especialmente si existe insuficiencia renal previa.

##### *6-mercaptopurina y azatioprina*

Las concentraciones séricas de 6-mercaptopurina y azatioprina pueden alcanzar niveles tóxicos a menos que se realice una reducción de la dosis. Los pacientes que toman Duzallo, que contiene el principio activo alopurinol y 6-mercaptopurina o azatioprina, deben reducir su dosis al 25 % de la prevista de 6-mercaptopurina o azatioprina. Se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar la respuesta terapéutica y la aparición de toxicidad.

##### *Citostáticos*

Con la administración de alopurinol y citostáticos (p. ej., ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, agentes alquilantes), se pueden producir con mayor frecuencia discrasias sanguíneas que cuando estos principios activos se administran como monoterapia.

Por lo tanto, la supervisión de los hemogramas debe realizarse a intervalos regulares.

##### *Vidarabina (arabinósido de adenina)*

Los datos sugieren que la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de alopurinol y, por lo tanto, cuando estos dos principios activos se administran de manera concomitante, se requiere una vigilancia adicional para reconocer los efectos tóxicos potenciales.

##### *Sustratos del CYP3A*

La inducción de débil a moderada del CYP3A ocasionada por lesinurad podría reducir las exposiciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos sensibles al CYP3A. En estudios de interacción realizados en sujetos sanos con lesinurad y sustratos del CYP3A, lesinurad redujo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y amlodipino. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son sustratos sensibles al CYP3A pueden interactuar con lesinurad. En los ensayos clínicos pivotaes, un gran porcentaje de pacientes que estaban en tratamiento con medicamentos hipolipemiantes o antihipertensivos, que eran sustratos del CYP3A, experimentaron un cambio en los medicamentos concomitantes mientras recibían el tratamiento con lesinurad 200 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, en comparación con los pacientes tratados con placebo en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa (35 % frente al 28 %, respectivamente). Se debe valorar la posibilidad de una disminución de la eficacia de los medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP3A y se debe monitorizar su eficacia (p. ej., al medir la presión arterial y los niveles de colesterol) (ver sección 4.4).

### *Ciclosporina*

El alopurinol puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina cuando se administran de manera concomitante. Se debe considerar la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas específicas de la ciclosporina. La inducción leve a moderada del CYP3A debida a la administración concomitante de lesinurad puede reducir o eventualmente revertir este efecto. No obstante, no se dispone de datos al respecto.

En los pacientes trasplantados se requiere una medición frecuente de los niveles de ciclosporina y, si es necesario, se debe ajustar la dosis de ciclosporina, particularmente durante la introducción o la retirada de Duzallo.

### *Anticonceptivos hormonales*

Lesinurad es un inductor de débil a moderado del CYP3A y, por tanto, puede reducir las concentraciones plasmáticas de algunos anticonceptivos hormonales disminuyendo, por consiguiente, su eficacia anticonceptiva (ver secciones 4.4 y 4.6).

### *Sustratos del CYP2B6*

Según los datos *in vitro*, lesinurad puede ser un inductor débil del CYP2B6, pero esta interacción no se ha estudiado clínicamente. Por lo tanto, se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de una reducción de la eficacia de los sustratos del CYP2B6 (p. ej., bupropion, efavirenz) cuando se administra conjuntamente con lesinurad.

Según los estudios de interacción realizados en sujetos sanos o en pacientes con gota, lesinurad no presenta interacciones de importancia clínica con los AINE (naproxeno e indometacina) ni con la colchicina.

### *Teofilina*

Se ha notificado la inhibición del metabolismo de la teofilina debido al alopurinol. El mecanismo de la interacción puede explicarse por la xantina oxidasa que está involucrada en la biotransformación de la teofilina en el ser humano. Los niveles de teofilina se deben controlar en los pacientes tratados con Duzallo.

### *Clorpropamida*

Si Duzallo, que contiene el principio activo alopurinol, se administra de manera concomitante con clorpropamida cuando la función renal es deficiente, puede haber un mayor riesgo de actividad hipoglucemiante prolongada.

### *Inhibidores e inductores del CYP2C9*

La exposición a lesinurad aumenta cuando se administra al mismo tiempo con inhibidores del CYP2C9. Fluconazol, un inhibidor moderado del CYP2C9, aumentó el AUC (56 %) y la  $C_{m\acute{a}x}$  (38 %) de lesinurad, así como la cantidad de lesinurad excretado sin modificar en la orina. Es previsible que otros inhibidores moderados del CYP2C9, como la amiodarona, afecten también en la misma medida a la farmacocinética de lesinurad. Por lo tanto, se recomienda usar Duzallo con precaución en pacientes que estén tomando inhibidores moderados del CYP2C9. Se espera que la exposición a lesinurad disminuya cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP2C9 (p. ej., carbamazepina, un inductor moderado del CYP2C9). Cuando Duzallo se administra conjuntamente con un inductor del CYP2C9, monitorizar para detectar si la eficacia disminuye.

### *Anticoagulantes cumarínicos*

Se ha observado una interacción entre el alopurinol y las cumarinas en condiciones experimentales. La importancia clínica no está clara. Se debe tener en cuenta una posible interacción cuando se administra Duzallo a un paciente que recibe anticoagulantes orales. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos.

### *Hidróxido de aluminio*

Si se toma hidróxido de aluminio de manera concomitante, los medicamentos que contienen alopurinol pueden tener un efecto atenuado. Debe haber un intervalo de al menos 3 horas al utilizar de forma concomitante tales medicamentos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de lesinurad y se dispone de una cantidad limitada de datos procedente del uso de alopurinol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con lesinurad no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos.

Los estudios con alopurinol son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Duzallo durante el embarazo. Las pacientes en edad fértil no deben confiar en la anticoncepción hormonal como monoterapia (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables) mientras estén tomando Duzallo (ver secciones 4.4 y 4.5).

### Lactancia

El alopurinol y su metabolito, oxipurinol, se excretan en la leche materna. Duzallo no se recomienda durante la lactancia.

### Fertilidad

No se han estudiado los efectos de lesinurad y alopurinol sobre la fertilidad en seres humanos.

Lesinurad no tuvo efecto sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas de ambos sexos.

Se han realizado estudios sobre reproducción con alopurinol en ratas y conejos a dosis hasta veinte veces superiores a la dosis humana habitual, y se concluyó que no hubo alteración de la fertilidad.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lesinurad sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, dado que se han notificado reacciones adversas como somnolencia, vértigo y ataxia en pacientes que tomaban alopurinol (ver sección 4.8), los pacientes deben tener precaución antes de conducir, usar maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que estén razonablemente seguros de que Duzallo no afecta negativamente a su capacidad para conducir y usar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de lesinurad 200 mg se ha evaluado en ensayos clínicos de fase 3 de tratamiento combinado (incluidos los estudios de extensión). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con lesinurad 200 mg son: gripe, enfermedad por reflujo gastroesofágico, cefalea y creatinina elevada en sangre. Las reacciones adversas graves: insuficiencia renal, disfunción renal y nefrolitiasis han sido poco frecuentes (menos de 1 caso por cada 100 pacientes) (ver Tabla 1). En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron al continuar el tratamiento con lesinurad. La reacción adversa más frecuente que condujo a la suspensión de lesinurad fue la creatinina elevada en sangre (frecuencia del 0,8 %).

En el caso de alopurinol, las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también de cuando se administra en combinación con otros medicamentos.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen atendiendo a las convenciones siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos en pacientes que reciben lesinurad 200 mg una vez al día en combinación con alopurinol y aquellas reacciones adversas establecidas para el alopurinol en monoterapia.

**Medicamento con autorización anulada**

**Tabla 1 Reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Gripe			Forúnculo
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i>				Linfoma angioinmunoblástico de células T
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>				Agranulocitosis*, anemia aplásica*, trombocitopenia*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad**		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Deshidratación		Diabetes mellitus, hiperlipidemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea			Coma, parálisis, ataxia, neuropatía, parestesia, somnolencia o adormecimiento, disgeusia
<i>Trastornos oculares</i>				Cataratas, trastornos de la visión (alteración visual y visión borrosa), maculopatía
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				Vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>				Angina de pecho, bradicardia
<i>Trastornos vasculares</i>				Hipertensión
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Náuseas, vómitos y diarrea		Hematemesis recurrente, esteatorrea, estomatitis, cambios en la frecuencia de las deposiciones
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Alteración de las pruebas de función hepática	Hepatitis	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción			Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, erupción debida al medicamento, alopecia y cambios de color de pelo
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				Mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Insuficiencia renal***, disfunción renal y nefrolitiasis	Urolitiasis	Hematuria y azotemia
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Infertilidad masculina, disfunción eréctil y ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				Edema, malestar general y astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	Tirotropina elevada en sangre*** y creatinina elevada en sangre			

\* Se han recibido informes de casos muy raros de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en personas con alteración de la función renal o hepática.

\*\* Fotodermatitis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria.

\*\*\* Incluye los términos: insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda.

\*\*\*\* La aparición del aumento de la tirotropina (TSH) en los estudios pertinentes no informó de ningún impacto en los niveles de T4 libres, ni los niveles de TSH indicaron hipotiroidismo subclínico.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Acontecimientos renales*

Duzallo, que contiene el principio activo lesinurad, causa un aumento de la excreción renal de ácido úrico, lo que puede producir aumentos transitorios de la creatinina sérica, reacciones adversas renales y cálculos renales (ver sección 5.1).

### *Seguridad cardiovascular*

En los estudios clínicos de tratamiento combinado aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (CLEAR1 y CLEAR2), no se observaron aumentos en las incidencias de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) confirmados (ver sección 5.1).

### *Hipersensibilidad*

Durante el programa clínico de lesinurad se han notificado casos raros de hipersensibilidad (fotodermatosis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria). Ninguno de los casos fue grave ni precisó hospitalización.

### *Trastornos del sistema inmunológico*

Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse como fiebre, reacciones cutáneas, escalofríos y artralgia.

Un trastorno de hipersensibilidad retardado multiorgánico (conocido como síndrome de hipersensibilidad o DRESS) con fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas de función hepática anormales y síndrome de distrofia de los conductos biliares (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos), que se puede producir en varias combinaciones. Otros órganos también pueden verse afectados (por ejemplo, hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio y colon). Si se producen tales reacciones, lo cual puede ser en cualquier momento durante el tratamiento, Duzallo se debe retirar de forma inmediata y permanente.

No se debe volver a exponer a los pacientes con síndrome de hipersensibilidad medicamentosa. Cuando se han producido reacciones de hipersensibilidad generalizadas, por lo general, el trastorno renal o hepático ha estado presente, particularmente cuando el desenlace ha sido mortal.

### *Reacciones cutáneas*

Las reacciones cutáneas son las reacciones más frecuentes y se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden ser pruriginosas, maculopapulares, en ocasiones escamosos o purpúricas, y rara vez exfoliativas, como el síndrome de Stevens-Johnson/NET. El mayor riesgo de presentar síndrome de Stevens-Johnson y NET, o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se encuentra en las primeras semanas de tratamiento. No se debe volver a exponer a los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson/NET.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

### Lesinurad

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis y no se han establecido los síntomas de sobredosis.

### Alopurinol

De acuerdo con la literatura, y tras la ingesta de una dosis única de 20 g de alopurinol, se produjeron síntomas como náuseas, vómitos, diarrea y mareos en un paciente. En otro paciente, la ingesta de 22,5 g de alopurinol no causó reacciones adversas. No se conoce un antídoto específico.

En caso de sospecha de sobredosis, se debe administrar a los pacientes tratamiento sintomático y de apoyo, incluida una hidratación adecuada. Particularmente, en el caso de una administración conjunta con azatioprina o 6-mercaptopurina, están indicadas las medidas para reducir la absorción o aumentar

la eliminación, como la hemodiálisis (se puede considerar la hemodiálisis en pacientes con alteración renal o insuficiencia hepática graves).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones contra la gota, preparaciones que inhiben la producción de ácido úrico.

Código ATC: M04AA51

#### Mecanismo de acción

Duzallo contiene lesinurad y alopurinol, dos principios activos antihiperuricémicos con mecanismos de acción complementarios.

Lesinurad es un inhibidor selectivo de la reabsorción de ácido úrico que inhibe al transportador de ácido úrico URAT1. Este último es responsable de la mayor parte de la reabsorción del ácido úrico filtrado desde la luz del túbulo renal. Al inhibir el URAT1, lesinurad aumenta la excreción de ácido úrico y, por lo tanto, disminuye la concentración sérica de ácido úrico. Lesinurad inhibe también al OAT4, un transportador de ácido úrico implicado en la hiperuricemia inducida por los diuréticos.

Lesinurad, cuando se combina con un inhibidor de la xantina oxidasa, aumenta la excreción de ácido úrico a la vez que disminuye su producción, lo que da lugar a una reducción de la concentración sérica de ácido úrico aún mayor.

El alopurinol es un inhibidor de la xantina-oxidasa. El alopurinol y su principal metabolito, oxipurinol, reducen el nivel de ácido úrico en el plasma y en la orina mediante la inhibición de la xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de la hipoxantina a xantina y la xantina a ácido úrico. Además de la inhibición del catabolismo de las purinas, en algunos pacientes con hiperuricemia, pero no en todos, la biosíntesis de nueva aparición de las purinas disminuye mediante la inhibición por la respuesta de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa. Otros metabolitos del alopurinol incluyen el alopurinol-ribósido y el oxipurinol-7-ribósido.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de lesinurad 100 mg una vez al día se estudió en 2 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 812 pacientes adultos (el 11 % de ellos eran pacientes de edad avanzada,  $\geq 65$  años de edad) con hiperuricemia y gota, en combinación con alopurinol (CLEAR1 y CLEAR2). Todos los estudios tuvieron una duración de 12 meses y los pacientes recibieron tratamiento profiláctico para las ataques de gota con colchicina y AINE durante los 5 primeros meses de tratamiento con lesinurad.

#### *Duración en pacientes con respuesta insuficiente*

En los estudios CLEAR1 y CLEAR2 se incluyó a pacientes con gota que estaban en tratamiento con una dosis estable de alopurinol de 300 mg como mínimo (o 200 mg en caso de insuficiencia renal moderada), tenían niveles séricos de ácido úrico por encima de 6,5 mg/dl, y refirieron haber padecido al menos 2 ataques de gota en los 12 meses previos. En ambos estudios, el 61 % de los pacientes tenían insuficiencia renal leve o moderada, y el 19 % presentaba tofos al inicio. Los pacientes continuaron con su dosis de alopurinol y fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1 para recibir lesinurad 200 mg, lesinurad 400 mg o placebo una vez al día.

La variable principal de eficacia de los estudios CLEAR1 y CLEAR2, era la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo del nivel sérico de ácido úrico inferior a 6 mg/dl en el mes 6. En ambos estudios, el número de pacientes que alcanzó el objetivo de un nivel sérico de ácido úrico inferior a 6 mg/dl en el mes 6 y en el mes 12 fue mayor en los pacientes tratados con lesinurad 200 mg en

combinación con alopurinol  $\geq 300$  mg/día ( $\geq 200$  mg/día en sujetos con insuficiencia renal moderada), en comparación con los pacientes que recibieron placebo en combinación con alopurinol (ver Tabla 3).

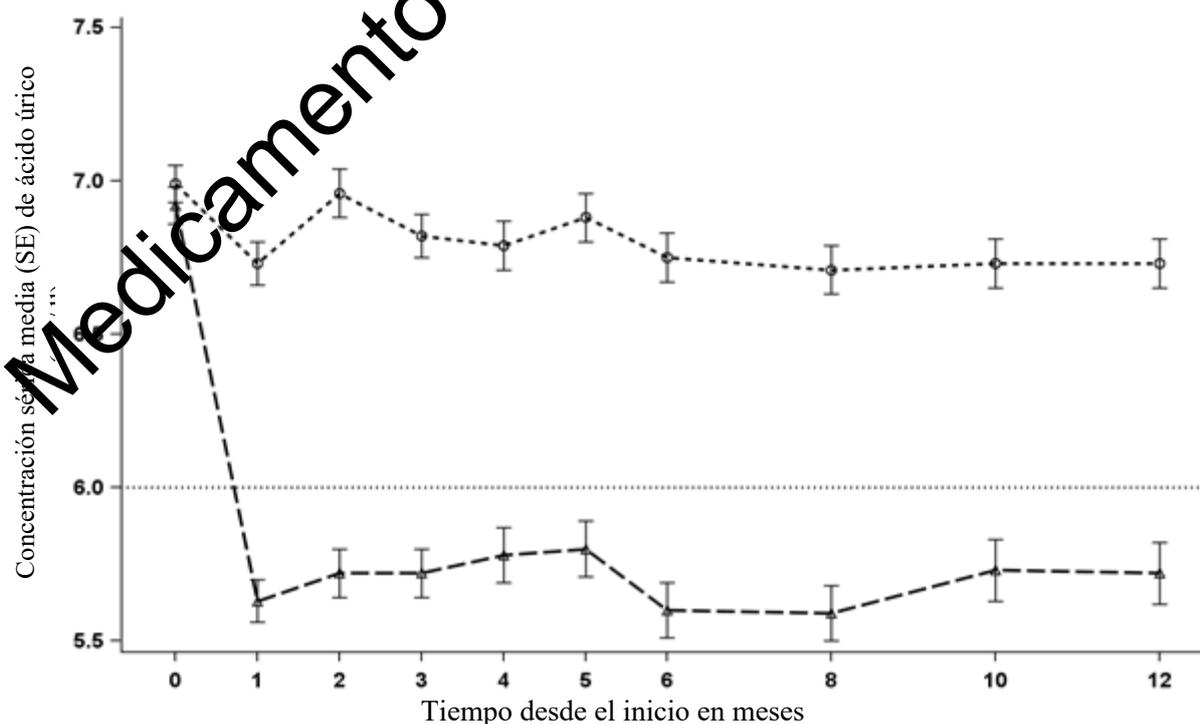
La estabilidad de la respuesta sostenida se demostró con una mayor proporción de pacientes tratados con lesinurad 200 mg en combinación con alopurinol, ya que alcanzaron el nivel sérico de ácido úrico deseado en cada visita durante 3 meses consecutivos (meses 4, 5 y 6), en comparación con los pacientes tratados con placebo en combinación con alopurinol (ver Tabla 3).

**Tabla 3** Proporción de pacientes que alcanzaron los niveles séricos deseados de ácido úrico ( $< 6$  mg/dl) con lesinurad en combinación con alopurinol – Datos agrupados de los estudios CLEAR1 y CLEAR2

	Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de ácido úrico sérico ( $< 6,0$ mg/dl) N (%)		Diferencia entre porcentajes (IC del 95 %)
Momento de evaluación	Placebo + alopurinol N = 407	Lesinurad 200 mg + alopurinol N = 405	Lesinurad 200 mg frente a placebo
Meses 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21-0,32)
Mes 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23-0,36)
Mes 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18-0,31)

Cuando se añadió lesinurad al alopurinol, causó una reducción de la media de las concentraciones séricas de ácido úrico en comparación con placebo, que se mantuvo a largo plazo en los pacientes que continuaron el tratamiento (ver Figura 1).

**Figura 1** Niveles medios de ácido úrico sérico en los estudios clínicos agrupados de lesinurad en combinación con alopurinol en pacientes con respuesta insuficiente ( $AUs \geq 6$  mg/dl) al tratamiento con alopurinol en monoterapia



Grupo de tratamiento: --o-- Placebo + Alopurinol, --Δ-- Lesinurad 200 mg + Alopurinol

En cada uno de los estudios, la proporción de pacientes que alcanzó un nivel sérico de ácido úrico menor de 5 mg/dl en el mes 6 fue mayor entre los pacientes tratados con lesinurad 200 mg en combinación con alopurinol, que entre los tratados con placebo en combinación con alopurinol (CLEAR1: 29 % frente al 10 %; CLEAR2: 35 % frente al 5 %).

#### *Variable principal en pacientes con insuficiencia renal*

De acuerdo con la población general, la proporción de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CrCl estimado: 30-89 ml/min) que alcanzaron los niveles séricos de ácido úrico deseados en el mes 6 fue del 56 % con lesinurad 200 mg, frente al 29 % con placebo cuando se añadió a alopurinol a dosis entre 200 mg y 900 mg.

#### *Resultados clínicos- ataques de gota que precisan tratamiento*

En los seis últimos meses de los ensayos aleatorizados (una vez suspendida la profilaxis de los ataques de gota), las tasas de ataque de gota que precisaron tratamiento fueron bajas y comparables a las del placebo, con puntuaciones medianas de cero. En los ensayos no controlados de extensión a largo plazo, las tasas de ataques de gota que precisaron tratamiento disminuyeron aún más en el 60 % de los sujetos que se incorporaron a los estudios de extensión y continuaron el tratamiento con lesinurad 200 mg en combinación con alopurinol o febuxostat, durante un máximo de un año adicional de tratamiento.

#### *Resultados clínicos: uso concomitante de tiazidas*

Se observó una reducción sistemática del ácido úrico sérico en pacientes que estaban recibiendo diuréticos tiazídicos en estudios clínicos controlados con placebo en combinación con alopurinol.

#### *Resultados clínicos: acontecimientos renales*

En dos ensayos controlados con placebo, de 12 meses de duración, de lesinurad en combinación con alopurinol frente a alopurinol solo (placebo), se produjeron elevaciones de la creatinina sérica entre 1,5 veces y el doble del valor basal en el 4,4 % de los pacientes tratados con lesinurad 200 mg, y el 2,2 % de los tratados con placebo; se produjeron elevaciones de la creatinina sérica del doble o más del valor basal en el 1,5 % de los pacientes tratados con lesinurad 200 mg, y en el 0 % de los tratados con placebo. Generalmente, estas elevaciones de la creatinina sérica se resolvieron mayoritariamente, sin interrumpir el tratamiento. Se notificaron reacciones adversas relacionadas con la función renal en pacientes tratados con lesinurad 200 mg (4,9 %) en comparación con placebo (4,2 %), que provocaron la suspensión del tratamiento en el 1,0 % para ambas configuraciones de tratamiento (ver sección 4.4). La reacción adversa relacionada con la función renal más frecuente fue la elevación de la creatinina en sangre (3,7 % con lesinurad 200 mg en comparación con el 2,2 % con placebo). En pacientes con insuficiencia renal moderada, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal fue similar en todos los grupos de tratamiento: Lesinurad 200 mg (13,4 %) y placebo (12,5 %). Se notificaron reacciones adversas graves relacionadas con la función renal, p. ej., insuficiencia renal aguda y alteración renal en pacientes tratados con placebo (0,2 %), pero no en pacientes tratados con lesinurad 200 mg.

Los datos de los estudios de extensión a largo plazo de hasta 52 meses revelaron un perfil de seguridad renal acorde con el que se observó en los estudios controlados con placebo.

En los estudios de 12 meses de lesinurad en combinación con alopurinol se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de cálculos renales. En estos estudios se notificaron reacciones adversas de cálculos renales (siendo la nefrolitiasis la más frecuente) en pacientes tratados con lesinurad 200 mg (0,5 %) y placebo (1,2 %).

### *Resultados clínicos: seguridad cardiovascular*

En los estudios clínicos de tratamiento combinado aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, la incidencia de pacientes con acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) confirmados (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) por cada 100 años-paciente de exposición fueron: 0,60 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,15-2,41) para el placebo, y 0,61 (IC del 95 %: 0,15-2,43) para lesinurad 200 mg, cuando se usaron en combinación con alopurinol (estudios CLEAR1 y CLEAR2). No se ha establecido una relación causal con lesinurad.

En los mismos estudios, todos los pacientes con un MACE tratados con lesinurad 200 mg tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Un análisis a posteriori en un subgrupo de pacientes con riesgo cardiovascular elevado al inicio (definido por un ataque isquémico transitorio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica y/o accidente cerebrovascular) mostró que la incidencia de MACE fue de 0/39 para el placebo y 2/43 para lesinurad 200 mg.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Duzallo en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento y la prevención de la hiperuricemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

#### *Lesinurad*

La biodisponibilidad absoluta de lesinurad es aproximadamente del 100 %. Tras la administración oral, lesinurad se absorbe rápidamente. La administración de Duzallo con una comida rica en grasas/rica en calorías no afectó al AUC de lesinurad, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  se redujo en un 46 % y la  $T_{\text{máx}}$  aumentó de 2 a 4,5 h en comparación con la administración en ayunas.

En los ensayos clínicos, lesinurad se administró con alimentos, ya que la reducción del ácido úrico sérico mejoraba en esas condiciones (ver sección 4.2).

Lesinurad se administra como una mezcla 50:50 de atropisómeros de lesinurad. La proporción del AUC (0-24) del atropisómero 1 con respecto al atropisómero 2 fue de 44:56, ya que el atropisómero 1 se somete a un metabolismo más extenso que el atropisómero 2, lo que ocasiona que el atropisómero 1 tenga una exposición plasmática menor que la del atropisómero 2.

#### *Alopurinol*

El alopurinol se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se ha informado que tiene una semivida plasmática de alrededor de una hora.

La administración de Duzallo con una comida rica en grasas/rica en calorías no afectó al AUC de alopurinol, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  se redujo en un 18 % y el  $T_{\text{máx}}$  aumentó de 1,25 a 3 h en comparación con la administración en ayunas. El AUC y la  $C_{\text{máx}}$  del oxipurinol no se vieron afectados por los alimentos.

### Distribución

#### *Lesinurad*

Lesinurad se une en gran medida (más del 98 %) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El volumen medio de distribución de lesinurad en equilibrio fue de unos 20 l tras la administración intravenosa. La media de los cocientes plasma/sangre del AUC y de la  $C_{\text{máx}}$  de lesinurad fueron aproximadamente de 1,8, lo que indica que este no penetraba ni se repartía extensamente en los eritrocitos.

### *Alopurinol*

El alopurinol se une de forma insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, no se cree que las variaciones en la unión a proteínas alteren significativamente el aclaramiento. El volumen aparente de distribución del alopurinol es de aproximadamente 1,6 litros/kg, lo que sugiere una captación relativamente extensa por parte de los tejidos. Las concentraciones tisulares de alopurinol no se han notificado en humanos, pero es probable que el alopurinol y el oxipurinol estén presentes en el hígado y en la mucosa intestinal a las concentraciones más altas, donde la actividad de la xantina oxidasa es alta.

### Biotransformación

#### *Lesinurad*

Lesinurad se somete al metabolismo oxidativo, principalmente, a través del citocromo P450 (CYP) 2C9, hasta el metabolito intermedio M3c (que no se detecta *in vivo*) y, posteriormente, se metaboliza mediante la epóxido hidrolasa microsómica (EHm) al metabolito M4; la contribución de CYP1A1, CYP2C19 y CYP3A al metabolismo de lesinurad es mínima. El CYP2C9 metaboliza ampliamente al atropisómero 1, mientras que CYP2C9 y CYP3A4 metabolizan mínimamente al atropisómero 2. No se sabe que los metabolitos contribuyan a los efectos hipouricemiantes de lesinurad.

#### *Alopurinol*

El principal metabolito del alopurinol es el oxipurinol. Otros metabolitos del alopurinol incluyen el alopurinol-ribósido y el oxipurinol-7-ribósido.

### Eliminación

#### *Lesinurad*

El aclaramiento renal es de 25,6 ml/min (coeficiente de variación (CV) = 56 %). Lesinurad se une ampliamente a proteínas y el aclaramiento renal es alto (en comparación con la tasa de filtración glomerular típica en seres humanos), lo que indica que la secreción activa desempeña un papel importante en la excreción renal de lesinurad. En los siete días siguientes a una única administración de lesinurad radiomarcado, el 63 % de la dosis radioactiva administrada se recuperó en la orina y el 32 % en las heces. La mayor parte de la radioactividad recuperada en la orina (> 60 % de la dosis) tuvo lugar en las primeras 24 horas. El lesinurad no modificado en la orina supuso aproximadamente el 30 % de la dosis. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de lesinurad fue de aproximadamente 5 horas tras una dosis única. Lesinurad no se acumula tras dosis múltiples.

#### *Alopurinol*

Aproximadamente el 20 % del alopurinol ingerido se excreta en las heces. La eliminación del alopurinol se debe principalmente a la conversión metabólica a oxipurinol mediante la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa, con menos del 10 % del principio activo inalterado excretado en la orina. El alopurinol tiene una semivida plasmática de aproximadamente 0,5 a 1,5 horas.

El oxipurinol es un inhibidor menos potente de la xantina oxidasa que el alopurinol, pero la semivida plasmática del oxipurinol es mucho más prolongada. Las estimaciones oscilan entre 13 y 30 horas en el hombre. Por lo tanto, la inhibición efectiva de la xantina oxidasa se mantiene durante un periodo de 24 horas con una única dosis diaria de alopurinol. Los pacientes con función renal normal acumularán oxipurinol gradualmente hasta que se alcance un equilibrio en la concentración de oxipurinol en plasma. Por lo general, dichos pacientes que toman 300 mg de alopurinol al día, tendrán concentraciones plasmáticas de oxipurinol de entre 5 y 10 mg/litro.

El oxipurinol se elimina inalterado en la orina, pero tiene una larga semivida de eliminación debido a que se reabsorbe de manera tubular. Los valores informados para la semivida de eliminación oscilan entre 13,6 horas y 29 horas. Las grandes discrepancias en estos valores pueden explicarse por variaciones en el diseño del estudio o por el aclaramiento de creatinina en los pacientes.

## Linealidad/No linealidad

Tras la administración múltiple de lesinurad una vez al día, no hubo indicios de cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas, conservándose la proporcionalidad de la dosis.

## Evaluación de interacciones *in vitro*

Lesinurad se metaboliza principalmente mediante el CYP2C9 y el EHm, y en menor medida mediante el CYP1A1, CYP2C19 y CYP3A. *In vitro*, lesinurad es un inhibidor del CYP2C8, pero no del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ni del EHm. Además, lesinurad es un inductor *in vitro* del CYP2B6 y del CYP3A a través del receptor constitutivo de androstano (CAR)/receptor X de pregnano (PXR). *In vivo*, lesinurad no es un inhibidor ni un inductor del CYP2C9 ni del 2C8, pero es un inductor de débil a moderado del CYP3A. El CYP2B6 no se ha estudiado *in vivo*.

Lesinurad es un sustrato del OATP1B1, OAT1, OAT3 y del OCT1. *In vitro*, lesinurad es un inhibidor del OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 y del OCT1 en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Sin embargo, la actividad *in vivo* del OATP1B1, OAT1, OAT3 y del OCT1 no resultó afectada por lesinurad. Lesinurad no es un inhibidor *in vitro* de la glicoproteína-P, P-gp, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K ni del BSEP.

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

#### Lesinurad

El análisis farmacocinético poblacional de los datos clínicos en pacientes con gota tratados hasta 12 meses, evidenció aumentos de la exposición de lesinurad de aproximadamente el 12 %, 31 % y 65 % en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal.

Tras la administración de una dosis única de lesinurad a individuos con insuficiencia renal en comparación con los individuos con función renal normal, la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de lesinurad fueron, respectivamente, el 36 % y el 30 % más altos (200 mg) en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl estimado: 60 a 89 ml/min), el 20 % y el 13 % más altos (200 mg) y el 3 % y el 50 % más altos (400 mg) en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl estimado: 30 a 59 ml/min), y el 13 % más altos y el 113 % más altos (400 mg) en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl estimado < 30 ml/min).

#### Alopurinol

El aclaramiento del alopurinol y del oxipurinol se reduce en gran medida en pacientes con una función renal deficiente, lo que da como resultado concentraciones plasmáticas más elevadas en el tratamiento crónico. Los pacientes con insuficiencia renal, donde los valores de aclaramiento de creatinina estaban entre 10 y 20 ml/min, mostraron concentraciones plasmáticas de oxipurinol de aproximadamente 30 mg/litre tras un tratamiento prolongado con 300 mg de alopurinol al día. Esta es aproximadamente la concentración que se alcanzaría con dosis de 600 mg/día en aquellas personas con una función renal normal. Por tanto, es necesario realizar una reducción de la dosis de alopurinol en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

### *Insuficiencia hepática*

Tras la administración de una dosis única de 400 mg de lesinurad en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), se compararon los valores de la  $C_{\text{máx}}$  y los del AUC de lesinurad con respecto a los valores de los individuos con función hepática normal, siendo los resultados un 7 % y un 33 % más altos, respectivamente. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

### *Metabolizadores deficientes del CYP2C9*

Aproximadamente la mitad de una dosis oral de lesinurad se elimina por la vía metabólica del CYP2C9. Se estudió el efecto del genotipo CYP2C9 sobre la farmacocinética de lesinurad en 8 sujetos sanos y 59 pacientes con gota tras la administración diaria de dosis de lesinurad de entre 200 mg y 600 mg, en ausencia o presencia de un inhibidor de la xantina oxidasa. En la dosis de 400 mg, en comparación con los metabolizadores extensos del CYP2C9 (CYP2C9 \*1/\*1 [N = 41]), se observaron mayores exposiciones de lesinurad en metabolizadores intermedios del CYP2C9 (CYP2C9 \*1/\*3 [N = 4], aproximadamente un aumento del AUC del 22 %) y metabolizadores deficientes del CYP2C9 (CYP2C9 \*3/\*3 [N = 1], un aumento del AUC de aproximadamente el 111 %), junto con una mayor excreción renal de lesinurad. No obstante, los valores individuales se encontraban dentro del rango observado en los sujetos que eran metabolizadores extensos.

Los pacientes que, en función de los antecedentes o la experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes del CYP2C9, deben usar alopurinol con precaución (ver sección 4.4).

### *Otras poblaciones especiales*

Según el análisis de la farmacocinética poblacional, la edad, el sexo, la raza y el origen étnico no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de lesinurad. Según las simulaciones en modelos farmacocinéticos, es predecible que los pacientes con insuficiencia renal moderada y una actividad del CYP2C9 reducida (administración conjunta de un inhibidor del CYP2C9 o un metabolizador deficiente del CYP2C9) tengan un aumento en el AUC de aproximadamente un 200 % en comparación con una función renal normal y una actividad del CYP2C9 inalterada.

### *Farmacocinética en pacientes de edad avanzada*

No es probable que la cinética del alopurinol se vea alterada, excepto por un deterioro de la función renal (ver sección 5.2 Insuficiencia renal).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Lesinurad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

### Alopurinol

En estudios en animales, el uso a largo plazo de dosis altas de alopurinol dio como resultado la formación de precipitados de xantina, lo que produjo cambios en las vías urinarias.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados hasta la fecha no han mostrado signos de potencial mutagénico o carcinogénico.

Un estudio en ratones que recibieron dosis intraperitoneales de 50 o 100 mg/kg en los días 10 o 13 de gestación dio como resultado anomalías fetales; sin embargo, no se observaron anomalías en un estudio similar en ratas con dosis de 120 mg/kg en el día 12 de gestación.

En estudios intensivos de altas dosis orales de alopurinol en ratones de hasta 100 mg/kg/día, ratas de hasta 200 mg/kg/día y conejos de hasta 150 mg/kg/día durante los días 8 a 16 de gestación no se produjeron efectos teratogénos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Hidroxipropilcelulosa  
Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Crospovidona  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetina  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede

### 6.3 Periodo de validez

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster opaco (PVC/PVDC/Aluminio).  
Envases de 10, 30 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**Medicamento con autorización anulada**

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**Medicamento con autorización anulada**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**Medicamento con autorización anulada**

**ANEXO III  
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

# Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR para 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos con película**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película  
alopurinol/lesinurad

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de alopurinol y 200 mg de lesinurad.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACION**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1300/001	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/18/1300/002	100 comprimidos recubiertos con película
EU/1/18/1300/005	10 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

duzallo 200 mg/200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película  
alopurinol/lesinurad

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Grünenthal GmbH

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR para 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos con película**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película  
alopurinol/lesinurad

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de alopurinol y 200 mg de lesinurad.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1300/003	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/18/1300/004	100 comprimidos recubiertos con película
EU/1/18/1300/006	10 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

duzallo 300 mg/200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película  
alopurinol/lesinurad

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Grünenthal GmbH

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

# Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

## Prospecto: información para el paciente

### Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película alopurinol/lesinurad

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Duzallo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Duzallo
3. Cómo tomar Duzallo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Duzallo
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Duzallo y para qué se utiliza

Duzallo contiene los principios activos alopurinol y lesinurad, y se utiliza para tratar la gota en pacientes adultos en caso de que el uso exclusivo de alopurinol no esté controlando la gota. La gota es un tipo de artritis producida por una acumulación de cristales de ácido úrico alrededor de las articulaciones. A través de la reducción de la cantidad de ácido úrico en la sangre, Duzallo detiene esta acumulación y puede prevenir daños adicionales en las articulaciones.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Duzallo

**No tome Duzallo si:**

- es alérgico al alopurinol, lesinurad o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- padece síndrome de lisis tumoral - destrucción rápida de las células tumorales que pueden causar niveles elevados de ácido úrico;
- padece síndrome de Lesch-Nyhan - una enfermedad hereditaria rara que empieza en la infancia y en la que hay demasiado ácido úrico en la sangre;
- sus riñones funcionan muy mal o padece enfermedad renal terminal (cuando sus riñones ya no funcionan lo suficientemente bien como para satisfacer la necesidad del cuerpo);
- ha sido receptor de un trasplante de riñón;
- está en diálisis renal.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Duzallo si:

- padece o ha padecido insuficiencia cardíaca u otros problemas cardíacos
- su gota empeora

Algunas personas pueden tener más ataques de gota (dolor repentino o intenso e inflamación en una articulación, también llamados crisis gotosa) al empezar a tomar Duzallo y durante las primeras semanas o meses de tratamiento. Si es su caso, siga tomando Duzallo y consulte a su médico o farmacéutico. El medicamento sigue actuando para reducir el ácido úrico. Con el tiempo, sus ataques de gota se producirán con menos frecuencia si sigue tomando Duzallo en la forma indicada por su médico; su médico le puede dar otros medicamentos para ayudarle a prevenir o tratar los síntomas de los ataques de gota, y le indicará durante cuánto tiempo debe tomar estos otros medicamentos.

- tiene trastornos de la tiroides.

#### Erupción y síntomas cutáneos

Se han producido erupciones cutáneas graves (síndrome de hipersensibilidad medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) en pacientes que tomaban alopurinol. La erupción cutánea puede implicar úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos rojos e hinchados). Estas erupciones cutáneas graves a menudo aparecen después de síntomas similares a los de la gripe, como son fiebre, dolor de cabeza y dolor corporal. La erupción puede cubrir grandes partes del cuerpo con formación de ampollas y descamación de la piel. Estas reacciones cutáneas graves pueden ser más frecuentes en:

- personas de origen chino Han, tailandés o coreano
- personas que tienen problemas con sus riñones y que toman al mismo tiempo este medicamento y un diurético (medicamento que aumenta la producción de orina)

Si desarrolla una erupción o cualquiera de estos síntomas cutáneos, **deje de tomar este medicamento y póngase en contacto con su médico de inmediato.**

#### Problemas renales

Duzallo puede causar problemas renales graves (ver sección 4). Su médico comprobará el funcionamiento de sus riñones antes del inicio y durante el tratamiento con Duzallo, y podría considerar la suspensión de Duzallo si los análisis de sangre revelan alteraciones en el funcionamiento de sus riñones o si experimenta síntomas de problemas renales. Su médico podría indicarle que reanude el tratamiento con Duzallo cuando sus riñones mejoren.

#### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Duzallo en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### **Otros medicamentos y Duzallo**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Duzallo podría afectar al funcionamiento de algunos medicamentos y, también, otros medicamentos podrían afectar al funcionamiento de Duzallo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ácido acetilsalicílico: para aliviar la fiebre y el dolor a dosis superiores a 325 mg al día
- medicamentos para tratar la presión arterial elevada, como los inhibidores de la ECA, píldoras de agua (diuréticos: medicamentos para incrementar la producción de orina) y antagonistas del calcio, p. ej., amlodipino
- medicamentos para tratar los niveles altos de colesterol, p. ej., simvastatina
- fluconazol: para tratar las infecciones por hongos
- amiodarona: para tratar alteraciones del ritmo cardiaco
- ácido valproico, valpromida, fenitoína o carbamazepina: para evitar ataques (convulsiones), trastornos del estado de ánimo y prevenir las migrañas
- bupropion: para tratar la depresión o para ayudar a dejar de fumar
- sildenafil: para tratar la disfunción eréctil
- anticonceptivos: utilizados para prevenir el embarazo, incluidos los anticonceptivos orales (como “la píldora”), las inyecciones, los parches y los implantes
- anticoagulantes cumarínicos: para prevenir y tratar los coágulos de sangre
- antibióticos como la ampicilina o la amoxicilina

- medicamentos para tratar el SIDA/VIH, p. ej., didanosina, efavirenz
- clorpropamida, utilizada para el tratamiento de la diabetes
- teofilina, utilizada para el tratamiento de los problemas respiratorios
- medicamentos utilizados para reducir la respuesta del sistema inmunitario (inmunodepresores) p. ej., ciclosporina, azatioprina
- vidarabina, utilizada para tratar el herpes o la varicela
- citostáticos (p. ej., ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, agentes alquilantes, mercaptopurina), utilizados para tratar el cáncer o las enfermedades reumáticas
- hidróxido de aluminio, utilizado para tratar el ardor de estómago y la indigestión ácida (debe dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de los dos medicamentos)

Si alguna de las situaciones anteriores le afectan (o no está seguro de ello), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Duzallo.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Es preferible evitar el uso de Duzallo mientras esté embarazada. Consulte a su médico.

Duzallo no se recomienda durante la lactancia, ya que el alopurinol pasa a la leche materna.

Los anticonceptivos hormonales (esto incluye las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) pueden no ser fiables cuando se toman al mismo tiempo que Duzallo. Se deben considerar métodos alternativos de anticoncepción. Consulte a su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

Duzallo puede hacerle sentir somnoliento, mareado o inestable. No conduzca ni opere maquinaria si está afectado.

### **Duzallo contiene lactosa**

Los comprimidos de Duzallo contienen lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Duzallo**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. La elección de la concentración de la dosis de Duzallo depende de la dosis de alopurinol que ya toma como comprimido(s) individual(es) y su médico tomará la decisión. Su médico le indicará si aún se necesitan dosis adicionales de alopurinol.

Duzallo es un comprimido que se debe tomar por vía oral. La dosis recomendada es de 1 comprimido una vez al día por la mañana.

No tome más de 1 comprimido al día.

Trague el comprimido entero con agua después del desayuno por la mañana. Beba mucha agua durante el día para reducir el riesgo de cálculos renales.

### **Si toma más Duzallo del que debe**

Si toma más medicamento del que debe, consulte a su médico o acuda inmediatamente al hospital más próximo. Puede sentirse enfermo o enfermarse, sentirse mareado o tener diarrea.

### **Si olvidó tomar Duzallo**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Espere y tome su próxima dosis de Duzallo la mañana siguiente.

## Si interrumpe el tratamiento con Duzallo

Aunque se encuentre mejor, no deje de tomar Duzallo sin consultarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### Efectos adversos graves

#### Problemas renales

Si sufre alguno de los siguientes efectos adversos, **interrumpa este medicamento y contacte inmediatamente con su médico**, ya que pueden ser signos de un problema renal, puede necesitar tratamiento médico urgente.

Los signos pueden incluir:

*Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- dolor en el costado (por debajo de las costillas y por encima del hueso coxal),
- sentirse enfermo (náuseas),
- estar enfermo (vómitos),
- alteraciones de la micción o dificultad para orinar,
- sensación de cansancio o indisposición o pérdida del apetito

#### Hipersensibilidad

Si tiene una reacción de hipersensibilidad (alérgica), **deje de tomar Duzallo y consulte a un médico inmediatamente**.

Los signos pueden incluir:

*Poco frecuentes: pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas*

- descamación de la piel, forúnculos o dolor de labios y boca,
- muy raramente, los signos pueden incluir dificultad respiratoria repentina, aleteo u opresión en el pecho y desmayos,
- fiebre, erupción cutánea, dolor en las articulaciones y anomalías en la sangre y en las pruebas de la función hepática (pueden ser signos de un trastorno de sensibilidad multiorgánica)

*Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*

- erupciones cutáneas potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que aparecen inicialmente como manchas de color rojizo o parches circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco. Los signos adicionales que se deben buscar incluyen:

- o úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos rojos e hinchados)
- o ampollas o descamación diseminadas de la piel
- o síntomas seudogripales

*Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas*

- hinchazón de labios, lengua, cara, garganta, dificultad para tragar o respirar, o piel/ronchas con rubor, roja y levantada (angioedema)

Duzallo puede afectar a la sangre, lo que puede causar cardenales con más facilidad de lo habitual, o puede tener dolor de garganta u otros signos de infección. Por lo general, estos efectos se producen en las personas con problemas de hígado o riñón (agranulocitosis).

### Otros efectos adversos

*Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*

- aumento del nivel de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre,
- gripe,
- dolor de cabeza,
- análisis de sangre que muestran aumento de creatinina (que puede ser un signo de problemas renales),

- ardor de estómago (reflujo ácido),
- erupción cutánea.

*Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- cálculos renales,
- el riñón deja de funcionar de manera adecuada,
- reacciones cutáneas, como enrojecimiento, piel irritada, erupción cutánea abultada (habones) y erupción cutánea con la exposición a la luz solar,
- deshidratación (excesiva pérdida de líquido corporal),
- sentirse enfermo (náuseas) o estar enfermo (vómitos),
- diarrea,
- pruebas de función hepática anormales.

*Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*

- trastorno del hígado (hepatitis).

*Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas*

- dolor en el pecho, latido cardíaco lento, tensión arterial alta o pulso lento,
- vomitar sangre (hematemesis recurrente), presencia de exceso de grasa en las heces (esteatorrea),
- inflamación de las membranas mucosas de la boca (estomatitis), cambio en la frecuencia de las deposiciones (cambio en la actividad intestinal),
- pérdida o cambio de color del cabello,
- anomalía del metabolismo de la glucosa (diabetes- el médico podría querer medirle la concentración de azúcar en sangre para comprobar si esto ocurre),
- niveles altos de colesterol en sangre (hiperlipidemia),
- depresión,
- coma,
- debilidad, entumecimiento, inestabilidad en los pies, incapacidad para mover los músculos (parálisis) o pérdida de consciencia,
- incapacidad para controlar los movimientos musculares (ataxia),
- sensación de hormigueo, cosquilleo, pinchazo o ardor de la piel (parestesia),
- dolor de cabeza, mareos, somnolencia o alteración de la visión,
- turbidez en el ojo (cataratas),
- cambio en el gusto,
- sangre en la orina (hematuria),
- infertilidad masculina o disfunción eréctil,
- aumento de tamaño de los senos, tanto en hombres como en mujeres,
- acumulación de líquido que conduce a hinchazón (edema) particularmente en los tobillos,
- dolores musculares,
- ampollas dolorosas en la piel,
- daño en los nervios, que puede causar entumecimiento, dolor y debilidad.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Duzallo**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o en el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Duzallo

Los principios activos son alopurinol y lesinurad.

Cada comprimido recubierto con película de Duzallo 200 mg/200 mg contiene 200 mg de alopurinol y 200 mg de lesinurad.

Los demás componentes (excipientes) son:

- Núcleo del comprimido: hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona, estearato de magnesio.
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetina, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Duzallo 200 mg/200 mg son oblongos y de color rosa pálido y están grabados con “LES200” y “ALO200” en una cara.

Los comprimidos de Duzallo 200 mg/200 mg se presentan en blísteres de 10, 30 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemania

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**България**

Grünenthal GmbH  
Тел.: + 49 241 569-0

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Magyarország**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Danmark**

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

**Malta**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Francia**

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

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Portugal**

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

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Grünenthal Sweden AB  
Tel: + 46 (0)86434060

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

## Prospecto: información para el paciente

### Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película alopurinol/lesinurad

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Duzallo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Duzallo
3. Cómo tomar Duzallo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Duzallo
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Duzallo y para qué se utiliza

Duzallo contiene los principios activos alopurinol y lesinurad, y se utiliza para tratar la gota en pacientes adultos en caso de que el uso exclusivo de alopurinol no esté controlando la gota. La gota es un tipo de artritis producida por una acumulación de cristales de ácido úrico alrededor de las articulaciones. A través de la reducción de la cantidad de ácido úrico en la sangre, Duzallo detiene esta acumulación y puede prevenir daños adicionales en las articulaciones.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Duzallo

**No tome Duzallo si:**

- es alérgico al alopurinol, lesinurad o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- padece síndrome de lisis tumoral - destrucción rápida de las células tumorales que pueden causar niveles elevados de ácido úrico;
- padece síndrome de Lesch-Nyhan - una enfermedad hereditaria rara que empieza en la infancia y en la que hay demasiado ácido úrico en la sangre;
- sus riñones funcionan muy mal o padece enfermedad renal terminal (cuando sus riñones ya no funcionan lo suficientemente bien como para satisfacer la necesidad del cuerpo);
- ha sido receptor de un trasplante de riñón;
- está en diálisis renal.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Duzallo si:

- padece o ha padecido insuficiencia cardíaca u otros problemas cardíacos
- su gota empeora

Algunas personas pueden tener más ataques de gota (dolor repentino o intenso e inflamación en una articulación, también llamados crisis gotosa) al empezar a tomar Duzallo y durante las primeras semanas o meses de tratamiento. Si es su caso, siga tomando Duzallo y consulte a su médico o farmacéutico. El medicamento sigue actuando para reducir el ácido úrico. Con el tiempo, sus ataques de gota se producirán con menos frecuencia si sigue tomando Duzallo en la forma indicada por su médico; su médico le puede dar otros medicamentos para ayudarle a prevenir o tratar los síntomas de los ataques de gota, y le indicará durante cuánto tiempo debe tomar estos otros medicamentos.

- tiene trastornos de la tiroides.

#### Erupción y síntomas cutáneos

Se han producido erupciones cutáneas graves (síndrome de hipersensibilidad medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) en pacientes que tomaban alopurinol. La erupción cutánea puede implicar úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos rojos e hinchados). Estas erupciones cutáneas graves a menudo aparecen después de síntomas similares a los de la gripe, como son fiebre, dolor de cabeza y dolor corporal. La erupción puede cubrir grandes partes del cuerpo con formación de ampollas y descamación de la piel. Estas reacciones cutáneas graves pueden ser más frecuentes en:

- personas de origen chino Han, tailandés o coreano
- personas que tienen problemas con sus riñones y que toman al mismo tiempo este medicamento y un diurético (medicamento que aumenta la producción de orina)

Si desarrolla una erupción o cualquiera de estos síntomas cutáneos **deje de tomar este medicamento y póngase en contacto con su médico de inmediato.**

#### Problemas renales

Duzallo puede causar problemas renales graves (ver sección 4). Su médico comprobará el funcionamiento de sus riñones antes del inicio y durante el tratamiento con Duzallo, y podría considerar la suspensión de Duzallo si los análisis de sangre revelan alteraciones en el funcionamiento de sus riñones o si experimenta síntomas de problemas renales. Su médico podría indicarle que reanude el tratamiento con Duzallo cuando sus riñones mejoren.

#### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Duzallo en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### **Otros medicamentos y Duzallo**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Duzallo podría afectar al funcionamiento de algunos medicamentos y, también, otros medicamentos podrían afectar al funcionamiento de Duzallo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ácido acetilsalicílico: para aliviar la fiebre y el dolor a dosis superiores a 325 mg al día
- medicamentos para tratar la presión arterial elevada, como los inhibidores de la ECA, píldoras de agua (diuréticos: medicamentos para incrementar la producción de orina) y antagonistas del calcio, p. ej., amlodipino
- medicamentos para tratar los niveles altos de colesterol, p. ej., simvastatina
- fluconazol: para tratar las infecciones por hongos
- amiodarona: para tratar alteraciones del ritmo cardíaco
- ácido valproico, valpromida, fenitoína o carbamazepina: para evitar ataques (convulsiones), trastornos del estado de ánimo y prevenir las migrañas
- bupropion: para tratar la depresión o para ayudar a dejar de fumar
- sildenafil: para tratar la disfunción eréctil
- anticonceptivos: utilizados para prevenir el embarazo, incluidos los anticonceptivos orales (como “la píldora”), las inyecciones, los parches y los implantes
- anticoagulantes cumarínicos: para prevenir y tratar los coágulos de sangre
- antibióticos como la ampicilina o la amoxicilina

- medicamentos para tratar el SIDA/VIH, p. ej., didanosina, efavirenz
- clorpropamida, utilizada para el tratamiento de la diabetes
- teofilina, utilizada para el tratamiento de los problemas respiratorios
- medicamentos utilizados para reducir la respuesta del sistema inmunitario (inmunodepresores) p. ej., ciclosporina, azatioprina
- vidarabina, utilizada para tratar el herpes o la varicela
- citostáticos (p. ej., ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, agentes alquilantes, mercaptopurina), utilizados para tratar el cáncer o las enfermedades reumáticas
- hidróxido de aluminio, utilizado para tratar el ardor de estómago y la indigestión ácida (debe dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de los dos medicamentos)

Si alguna de las situaciones anteriores le afectan (o no está seguro de ello), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Duzallo.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Es preferible evitar el uso de Duzallo mientras esté embarazada. Consulte a su médico.

Duzallo no se recomienda durante la lactancia, ya que el alopurinol pasa a la leche materna.

Los anticonceptivos hormonales (esto incluye las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) pueden no ser fiables cuando se toman al mismo tiempo que Duzallo. Se deben considerar métodos alternativos de anticoncepción. Consulte a su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

Duzallo puede hacerle sentir somnoliento, mareado o inestable. No conduzca ni opere maquinaria si está afectado.

### **Duzallo contiene lactosa**

Los comprimidos de Duzallo contienen lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Duzallo**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. La elección de la concentración de la dosis de Duzallo depende de la dosis de alopurinol que ya toma como comprimido(s) individual(es) y su médico tomará la decisión. Su médico le indicará si aún se necesitan dosis adicionales de alopurinol.

Duzallo es un comprimido que se debe tomar por vía oral. La dosis recomendada es de 1 comprimido una vez al día por la mañana.

No tome más de 1 comprimido al día.

Trague el comprimido entero con agua después del desayuno por la mañana. Beba mucha agua durante el día para reducir el riesgo de cálculos renales.

### **Si toma más Duzallo del que debe**

Si toma más medicamento del que debe, consulte a su médico o acuda inmediatamente al hospital más próximo. Puede sentirse enfermo o enfermarse, sentirse mareado o tener diarrea.

### **Si olvidó tomar Duzallo**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Espere y tome su próxima dosis de Duzallo la mañana siguiente.

## Si interrumpe el tratamiento con Duzallo

Aunque se encuentre mejor, no deje de tomar Duzallo sin consultarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### Efectos adversos graves

#### Problemas renales

Si sufre alguno de los siguientes efectos adversos, **interrumpa este medicamento y contacte inmediatamente con su médico**, ya que pueden ser signos de un problema renal, puede necesitar tratamiento médico urgente.

Los signos pueden incluir:

*Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- dolor en el costado (por debajo de las costillas y por encima del hueso coxal),
- sentirse enfermo (náuseas),
- estar enfermo (vómitos),
- alteraciones de la micción o dificultad para orinar,
- sensación de cansancio o indisposición o pérdida del apetito

#### Hipersensibilidad

Si tiene una reacción de hipersensibilidad (alérgica), **deje de tomar Duzallo y consulte a un médico inmediatamente**.

Los signos pueden incluir:

*Poco frecuentes: pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas*

- descamación de la piel, forúnculos o dolor de labios y boca,
- muy raramente, los signos pueden incluir dificultad respiratoria repentina, aleteo u opresión en el pecho y desmayos,
- fiebre, erupción cutánea, dolor en las articulaciones y anomalías en la sangre y en las pruebas de la función hepática (pueden ser signos de un trastorno de sensibilidad multiorgánica)

*Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*

- erupciones cutáneas potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que aparecen inicialmente como manchas de color rojizo o parches circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco. Los signos adicionales que se deben buscar incluyen:

- o úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos rojos e hinchados)
- o ampollas o descamación diseminadas de la piel
- o síntomas seudogripales

*Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas*

- hinchazón de labios, lengua, cara, garganta, dificultad para tragar o respirar, o piel/ronchas con picor, roja y levantada (angioedema)

Duzallo puede afectar a la sangre, lo que puede causar cardenales con más facilidad de lo habitual, o puede tener dolor de garganta u otros signos de infección. Por lo general, estos efectos se producen en las personas con problemas de hígado o riñón (agranulocitosis).

### Otros efectos adversos

*Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*

- aumento del nivel de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre,
- gripe,
- dolor de cabeza,
- análisis de sangre que muestran aumento de creatinina (que puede ser un signo de problemas renales),

- ardor de estómago (reflujo ácido),
- erupción cutánea.

*Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- cálculos renales,
- el riñón deja de funcionar de manera adecuada,
- reacciones cutáneas, como enrojecimiento, piel irritada, erupción cutánea abultada (habones) y erupción cutánea con la exposición a la luz solar,
- deshidratación (excesiva pérdida de líquido corporal),
- sentirse enfermo (náuseas) o estar enfermo (vómitos),
- diarrea,
- pruebas de función hepática anormales.

*Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*

- trastorno del hígado (hepatitis).

*Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas*

- dolor en el pecho, latido cardíaco lento, tensión arterial alta o pulso lento,
- vomitar sangre (hematemesis recurrente), presencia de exceso de grasa en las heces (esteatorrea),
- inflamación de las membranas mucosas de la boca (estomatitis), cambio en la frecuencia de las deposiciones (cambio en la actividad intestinal),
- pérdida o cambio de color del cabello,
- anomalía del metabolismo de la glucosa (diabetes- el médico podría querer medirle la concentración de azúcar en sangre para comprobar si esto ocurre),
- niveles altos de colesterol en sangre (hiperlipidemia),
- depresión,
- coma,
- debilidad, entumecimiento, inestabilidad en los pies, incapacidad para mover los músculos (parálisis) o pérdida de consciencia,
- incapacidad para controlar los movimientos musculares (ataxia),
- sensación de hormigueo, cosquilleo, pinchazo o ardor de la piel (parestesia),
- dolor de cabeza, mareos, somnolencia o alteración de la visión,
- turbidez en el ojo (cataratas),
- cambio en el gusto,
- sangre en la orina (hematuria),
- infertilidad masculina o disfunción eréctil,
- aumento de tamaño de los senos, tanto en hombres como en mujeres,
- acumulación de líquido que conduce a hinchazón (edema) particularmente en los tobillos,
- dolores musculares,
- ampollas dolorosas en la piel,
- daño en los nervios, que puede causar entumecimiento, dolor y debilidad.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Duzallo**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o en el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Duzallo

Los principios activos son alopurinol y lesinurad.

Cada comprimido recubierto con película de Duzallo 300 mg/200 mg contiene 300 mg de alopurinol y 200 mg de lesinurad.

Los demás componentes (excipientes) son:

- Núcleo del comprimido: hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona, estearato de magnesio.
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetina, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Duzallo 300 mg/200 mg son oblongos y de color naranja y ligeramente marrón, y están grabados con “LES200” y “ALCO300” en una cara.

Los comprimidos de Duzallo 300 mg/200 mg se presentan en blísteres de 10, 30 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemania

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**България**

Grünenthal GmbH  
Тел.: + 49 241 569-0

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Magyarország**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Danmark**

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

**Malta**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Francia**

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

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Portugal**

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

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Grünenthal Sweden AB  
Tel: + 46 (0)86434060

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.