

**Ce médicament n'est plus autorisé**

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité d'emploi. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Duzallo 200 mg/200 mg, comprimés pelliculés

Duzallo 300 mg/200 mg, comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Duzallo 200 mg/200 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'allopurinol et 200 mg de lésinurad.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 102,6 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Duzallo 300 mg/200 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'allopurinol et 200 mg de lésinurad.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 128,3 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Duzallo 200 mg/200 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs de couleur rose pâle, mesurant 7 x 17 mm.

Les comprimés pelliculés portent les inscriptions « LES200 » et « ALO200 » gravées sur une face.

Duzallo 300 mg/200 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs de couleur orange et légèrement brunâtre, mesurant 8 x 19 mm.

Les comprimés pelliculés portent les inscriptions « LES200 » et « ALO300 » gravées sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Duzallo est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte qui n'ont pas atteint les taux cibles d'acide urique sérique avec une dose appropriée d'allopurinol seul.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Une titration de l'allopurinol à une posologie adéquate doit être réalisée avant de débiter le traitement par Duzallo.

Le choix du dosage de Duzallo dépend de la dose d'allopurinol prise en monothérapie par le patient. La dose recommandée de Duzallo est d'un comprimé (200 mg/200 mg ou 300 mg/200 mg) une fois par jour. Il s'agit aussi de la posologie quotidienne maximale de Duzallo (voir rubrique 4.4).

Les patients qui sont actuellement traités avec des doses d'allopurinol supérieures à 300 mg peuvent être passés à Duzallo 200 mg/200 mg ou Duzallo 300 mg/200 mg et doivent recevoir une dose complémentaire d'allopurinol pour atteindre la dose totale d'allopurinol prise avant le changement pour Duzallo.

Les patients doivent être informés de rester bien hydratés.

Les patients doivent être informés que le non-respect de ces instructions peut accroître le risque d'événements rénaux (voir rubrique 4.4).

Le taux cible d'acide urique sérique est inférieur à 6 mg/dl (360 µmol/L). Chez les patients présentant des tophus ou des symptômes persistants, le taux cible est inférieur à 5 mg/dl (300 µmol/l). Le dosage du taux cible d'acide urique sérique peut être effectué après 4 semaines pour envisager une adaptation posologique du traitement afin d'atteindre le taux cible d'acide urique sérique. Une prophylaxie de la crise de goutte doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

#### Populations particulières

##### *Sujet âgé (≥ 65 ans)*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'âge (voir rubrique 5.2) ; toutefois, les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée (voir les recommandations posologiques en cas d'insuffisance rénale). L'expérience chez les patients très âgés (≥ 75 ans) est limitée.

##### *Insuffisance rénale*

Duzallo est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), ayant une insuffisance rénale terminale, chez les patients sous dialyse ou chez les patients transplantés rénaux (voir rubriques 4.3 et 4.4). Compte tenu de son mécanisme d'action, le léstinurad pourrait ne pas être efficace chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Duzallo doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une ClCr de 30 à moins de 45 ml/min (l'expérience du léstinurad chez les patients ayant une ClCr estimée (eClCr) inférieure à 45 ml/min est limitée).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). Duzallo n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour Duzallo.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Duzallo chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie orale.

Duzallo doit être pris le matin, avec de la nourriture et de l'eau.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Syndrome de lyse tumorale ou syndrome de Lesch-Nyhan.

Insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), insuffisance rénale terminale, patients transplantés rénaux ou patients sous dialyse (voir rubrique 4.2).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Maladie cardiovasculaire préexistante

Duzallo n'est pas recommandé chez les patients avec un angor instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), une hypertension non contrôlée ou chez les patients présentant un événement récent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de thrombose veineuse profonde au cours des 12 derniers mois, en raison de données insuffisantes avec le léstinurad. Chez les patients cardiovasculaires stables, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patient de manière continue, en tenant compte des bénéfices d'une diminution du taux d'acide urique par rapport à une augmentation potentielle du risque cardiaque (voir rubriques 4.8).

#### Événements rénaux

Le traitement par le léstinurad 200 mg en association avec l'allopurinol a été associé à une augmentation de l'incidence d'élévations de la créatininémie, qui sont liées à une augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique. Des effets indésirables impactant la fonction rénale peuvent survenir après l'instauration de Duzallo (voir rubrique 4.8).

La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration de Duzallo et surveillée régulièrement par la suite (p. ex. 4 fois par an) sur la base de considérations cliniques, comme la fonction rénale à l'instauration du traitement, la déplétion volémique, les comorbidités ou les médicaments concomitants. Les patients avec des élévations de la créatininémie supérieures à 1,5 fois la valeur avant traitement doivent être étroitement surveillés. Duzallo doit être interrompu si la créatininémie augmente à plus de 2 fois la valeur avant traitement ou en cas de valeur absolue de la créatininémie supérieure à 4,0 mg/dl. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui signalent des symptômes pouvant indiquer une néphropathie urique aiguë – notamment une douleur au niveau du flanc, des nausées ou vomissements – et la créatininémie doit être rapidement mesurée. Duzallo ne doit pas être réadministré si aucune autre explication des anomalies de la créatinine sérique n'a été trouvée.

## Effet du génotype CYP2C9

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec prudence, car le risque potentiel d'effets indésirables rénaux liés au léstinurad pourrait être majoré (voir rubriques 4.8 et 5.2).

## Syndrome d'hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)

Les réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent se manifester de différentes manières, notamment par un exanthème maculopapulaire, un syndrome d'hypersensibilité (également appelé DRESS) et un(e) SSJ/NET. Les patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité et un SSJ ou une NET ne doivent pas être réexposés au produit. Les corticostéroïdes peuvent être utiles pour prendre en charge les réactions cutanées d'hypersensibilité.

Duzallo et toutes les doses supplémentaires d'allopurinol doivent être arrêtés immédiatement après l'apparition des premiers signes d'éruption cutanée induite par l'allopurinol ou d'autres signes pouvant indiquer une réaction allergique ; des soins médicaux supplémentaires doivent être fournis si nécessaire.

Les réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent être augmentées chez les patients ayant une fonction rénale altérée et recevant en même temps des diurétiques (notamment thiazidiques) et Duzallo (voir rubriques 4.5 et 4.8).

## Allèle HLA-B\*5801

On a montré que l'allèle HLA-B\*5801 est associé avec le risque de développement d'un syndrome d'hypersensibilité associé à l'allopurinol, ainsi qu'au SSJ/NET. La fréquence de l'allèle HLA-B\*5801 diffère fortement selon l'origine ethnique : jusqu'à 20 % dans la population chinoise d'ethnie Han, environ 8 % à 15 % dans la population thaïe, environ 12 % dans la population coréenne et 1 % à 2 % chez les personnes d'origine japonaise ou européenne. Le dépistage de l'allèle HLA-B\*5801 doit être envisagé avant l'instauration du traitement par allopurinol dans les sous-groupes de population connus pour présenter une prévalence élevée de cet allèle. La présence d'une insuffisance rénale chronique peut en outre augmenter le risque chez ces patients. Si aucun génotypage HLA-B\*5801 n'est disponible pour des patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne, il convient d'évaluer soigneusement les bénéfices du traitement et de ne l'instaurer que si on estime que ses bénéfices sont supérieurs aux risques importants possibles. L'intérêt du génotypage n'a pas été démontré pour les autres populations de patients. Si le patient est un porteur connu de l'allèle HLA-B\*5801 (particulièrement pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne), un traitement par allopurinol ne doit être instauré qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques raisonnables, et si les bénéfices sont considérés comme supérieurs aux risques. Il convient d'exercer une vigilance particulière pour identifier les signes d'un syndrome d'hypersensibilité ou d'un(e) SSJ/NET; le patient doit être informé qu'il doit arrêter immédiatement le traitement dès la première apparition des symptômes.

Le SSJ/la NET peut néanmoins survenir chez des patients négatifs pour l'allèle HLA-B\*5801 indépendamment de leur origine ethnique.

## Crises aiguës de goutte

Des crises de goutte peuvent survenir après l'initiation du traitement avec Duzallo. Cela est dû à la réduction des taux d'acide urique sériques résultant en la mobilisation de l'urate à partir des dépôts tissulaires. Une prophylaxie de la crise de goutte doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Il n'est pas nécessaire d'arrêter Duzallo en raison d'une crise de goutte. La crise de goutte doit faire l'objet d'une prise en charge simultanée, adaptée au patient. Le traitement continu par Duzallo diminue la fréquence des crises de goutte.

### Mobilisation des calculs rénaux d'acide urique

Un traitement adéquat par allopurinol entraînera la dissolution des grands calculs rénaux d'acide urique, avec un faible risque de blocage des calculs dans l'uretère.

### Affections de la thyroïde

Dans une étude d'extension ouverte de longue durée, on a observé une augmentation des taux de TSH (> 5,5 µIU/ml) chez 5,8 % des patients sous traitement chronique par allopurinol. La prudence est requise lors d'utilisation d'allopurinol chez des patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne.

### Interactions cliniquement pertinentes avec d'autres médicaments

#### *Substrats du CYP3A*

Le lésinurad est un inducteur faible à modéré du CYP3A (voir rubrique 4.5). Un effet d'induction du lésinurad doit être anticipé après 2 à 3 semaines d'administration concomitante continue de Duzallo. Une surveillance supplémentaire des lipides et de la pression artérielle est recommandée chez les patients utilisant des médicaments hypolipémiants qui sont des substrats sensibles au CYP3A (tels que la lovastatine ou la simvastatine) ou des antihypertenseurs (tels que l'amlodipine, la félodipine ou la nisoldipine), car leur efficacité pourrait être réduite (voir rubrique 4.5).

#### *Contraceptifs hormonaux*

Les contraceptifs hormonaux, y compris les formes orales, injectables, transdermiques et implantables, pourraient ne pas être fiables en cas d'administration concomitante avec Duzallo. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception supplémentaires et ne pas compter sur la seule contraception hormonale lorsqu'elles prennent Duzallo (voir rubriques 4.5 et 4.6).

### Intolérance au lactose

Duzallo contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Utilisation concomitante non recommandée avec :

*Les salicylés et les substances actives uricosuriques non sélectives comme le probénécide.*

Les salicylés administrés à des doses supérieures à 325 mg par jour pourraient diminuer l'activité hypo-uricémianté du lésinurad et ne doivent pas être co-administrés avec Duzallo. Il n'y a pas de restriction à l'utilisation de doses de salicylés jusqu'à 325 mg par jour (par exemple pour la protection cardiovasculaire).

En effet, une diminution conséquente de l'acide urique sérique a été observée chez les patients qui recevaient de l'acide acétylsalicylique à faible dose dans les études contrôlées contre placebo en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat.

L'oxypurinol, principal métabolite de l'allopurinol et molécule ayant une action thérapeutique, est excrété par le rein de la même manière que les urates.

Par conséquent, les médicaments ayant une activité uricosurique non sélective connue, tels que le probénécide ou les salicylés à fortes doses, peuvent accélérer l'excrétion de l'oxypurinol. Cela peut diminuer l'activité thérapeutique de Duzallo qui contient de l'allopurinol comme principe actif, mais l'importance de cette diminution doit être évaluée au cas par cas.

### *Ampicilline/amoxicilline*

Une augmentation de la fréquence des éruptions cutanées a été décrite chez les patients recevant de l'ampicilline ou de l'amoxicilline en même temps que l'allopurinol, comparativement aux patients ne recevant pas ces deux médicaments. La cause de l'association rapportée n'a pas été déterminée. Il est toutefois recommandé de prescrire une alternative à l'ampicilline ou à l'amoxicilline, quand cela est possible, aux patients recevant Duzallo dont l'un des principes actifs est l'allopurinol.

### *Didanosine*

Chez des volontaires sains et des patients infectés par le VIH recevant de la didanosine, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe (ASC) de la didanosine plasmatique ont été approximativement doublées au cours d'un traitement concomitant avec l'allopurinol (300 mg/jour) sans modification de la demi-vie terminale. L'administration concomitante de ces deux substances actives n'est généralement pas recommandée. Si une utilisation concomitante ne peut être évitée, une réduction de la dose de didanosine pourrait être nécessaire et les patients devront être étroitement suivis.

### *Inhibiteurs de l'époxyde hydrolase (p. ex. acide valproïque, valpromide)*

Les inhibiteurs de l'époxyde hydrolase microsomale (EHm) (par exemple : l'acide valproïque, le valpromide) pourraient interférer avec le métabolisme du lésinurad. Par conséquent, Duzallo ne doit pas être administré avec des inhibiteurs de l'EHm.

### Utilisation concomitante devant être prise en compte :

#### *Diurétiques*

Une augmentation du risque d'hypersensibilité a été signalée lors de la prise simultanée d'allopurinol et de diurétiques, en particulier des diurétiques thiazidiques, et spécialement en cas d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### *Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)*

L'utilisation concomitante de l'allopurinol et d'un IEC peut entraîner une augmentation du risque d'hypersensibilité, en particulier en cas d'insuffisance rénale préexistante.

#### *6-mercaptopurine et azathioprine*

Les concentrations sériques de 6-mercaptopurine et d'azathioprine peuvent atteindre des niveaux toxiques si la posologie n'est pas réduite. Les patients prenant Duzallo, dont l'un des principes actifs est l'allopurinol, et de la 6-mercaptopurine ou de l'azathioprine doivent réduire leur dose prévue de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine de 25 %. Les patients doivent être étroitement suivis pour contrôler leur réponse thérapeutique et la survenue d'une toxicité.

#### *Cytostatiques*

Lors d'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, agents alkylants), des anomalies sanguines peuvent survenir plus fréquemment que lorsque ces substances actives sont administrées seules. Il convient donc de surveiller la numération sanguine à intervalles réguliers.

#### *Vidarabine (adénine arabinoside)*

Des données suggèrent que la demi-vie plasmatique de l'adénine arabinoside est augmentée en présence d'allopurinol ; par conséquent, lors de l'utilisation concomitante de ces deux substances actives, une extrême vigilance s'impose afin de repérer les effets toxiques accrus.

### *Substrats du CYP3A*

Une induction légère à modérée du CYP3A par le lésinurad pourrait réduire l'exposition plasmatique aux médicaments co-administrés qui sont des substrats sensibles du CYP3A. Dans les études d'interaction conduites chez des volontaires sains avec le lésinurad et des substrats du CYP3A, le lésinurad a réduit les concentrations plasmatiques du sildénafil et de l'amlodipine. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, qui sont des substrats sensibles du CYP3A, pourraient interagir avec le lésinurad. Dans les études cliniques pivots, une proportion plus grande de patients utilisant des médicaments hypolipémiants ou antihypertenseurs qui étaient des substrats du CYP3A ont dû changer leur médicament concomitant lorsqu'ils étaient traités par lésinurad 200 mg en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, en comparaison aux patients recevant un placebo en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase (respectivement 35 % versus 28 %). La possibilité d'une diminution de l'efficacité des médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP3A doit être envisagée et leur efficacité (par exemple, pression artérielle et taux de cholestérol) doit être surveillée (voir rubrique 4.4).

### *Ciclosporine*

Des rapports suggèrent que la concentration plasmatique de la ciclosporine pourrait être augmentée au cours d'un traitement concomitant par l'allopurinol. L'augmentation éventuelle d'effets indésirables propres à la ciclosporine doit être envisagée. Une induction légère à modérée du cytochrome CYP3A par du lésinurad administré concomitamment peut réduire ou, à terme, inverser cet effet. Cependant, aucune donnée n'est disponible.

Chez les patients transplantés, des dosages fréquents des taux de ciclosporine et, si besoin, des ajustements de sa posologie sont nécessaires, en particulier au cours de l'introduction ou de l'arrêt de Duzallo.

### *Contraceptifs hormonaux*

Le lésinurad est un inducteur faible à modéré du CYP3A4 et pourrait donc diminuer les concentrations plasmatiques de certains contraceptifs hormonaux, diminuant ainsi l'efficacité contraceptive (voir rubriques 4.4 et 4.6).

### *Substrat du CYP2B6*

Selon les données *in vitro*, le lésinurad pourrait être un faible inducteur du CYP2B6, mais cette interaction n'a pas été cliniquement étudiée. Par conséquent, il est recommandé que les patients soient suivis pour vérifier une réduction de l'efficacité des substrats du CYP2B6 (par exemple : le bupropion, l'efavirenz) lorsqu'ils sont co-administrés avec le lésinurad.

Selon les études d'interaction conduites chez des volontaires sains ou des patients atteints de goutte, le lésinurad n'a pas d'interactions cliniquement significatives avec les AINS (naproxène et indométacine) ou la colchicine.

### *Théophylline*

Une inhibition du métabolisme de la théophylline par l'allopurinol a été rapportée. Le mécanisme de l'interaction peut être expliqué par l'intervention de la xanthine oxydase dans la biotransformation de la théophylline chez l'homme. Les concentrations de théophylline doivent être contrôlées chez les patients recevant un traitement par Duzallo.

### *Chlorpropamide*

Si Duzallo, dont l'un des principes actifs est l'allopurinol, est administré en même temps que le chlorpropamide chez l'insuffisant rénal, il existe un risque de prolongement de l'activité hypoglycémique.

#### *Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9*

L'exposition au lésinurad augmente en cas de co-administration avec les inhibiteurs du CYP2C9. Le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP2C9, a augmenté l'ASC (56 %) et la  $C_{max}$  (38 %) du lésinurad, ainsi que la quantité de lésinurad éliminés sous forme inchangée dans l'urine. Les autres inhibiteurs modérés du CYP2C9, tels que l'amiodarone, devraient également affecter la pharmacocinétique du lésinurad dans une proportion similaire. Il est donc recommandé d'utiliser Duzallo avec prudence chez les patients traités par inhibiteurs modérés du CYP2C9. Une diminution de l'exposition au lésinurad est attendue quand il est co-administré avec des inducteurs du CYP2C9 (par exemple : la carbamazépine, un inducteur modéré du CYP2C9). Surveiller une éventuelle diminution de l'efficacité quand Duzallo est co-administré avec un inducteur du CYP2C9.

#### *Anticoagulants coumariniques*

Une interaction entre l'allopurinol et les coumariniques a été observée dans des conditions expérimentales. La pertinence clinique est incertaine. Une possible interaction doit être prise en compte lorsque Duzallo est prescrit à un patient prenant des anticoagulants par voie orale. Tous les patients recevant des anticoagulants coumariniques doivent être soigneusement suivis.

#### *Hydroxyde d'aluminium*

La prise concomitante d'hydroxyde d'aluminium peut diminuer l'effet de l'allopurinol. La prise de ces deux médicaments doit être espacée d'au moins 3 heures.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de lésinurad et une quantité limitée de données sur l'utilisation de l'allopurinol chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal avec le lésinurad n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects.

Les études effectuées avec l'allopurinol sont insuffisantes pour conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Duzallo pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer ne doivent donc pas compter sur la seule contraception hormonale (y compris les formes orales, injectables, transdermiques et implantables) lors d'un traitement par Duzallo (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Allaitement

L'allopurinol et son métabolite oxypurinol sont excrétés dans le lait maternel chez la femme. La prise de Duzallo n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

#### Fertilité

L'effet du lésinurad et de l'allopurinol sur la fertilité chez l'homme n'a pas été étudié.

Chez les rats mâles et femelles, le lésinurad n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fertilité.

Des études sur la reproduction ont été effectuées sur des rats et des lapins avec des doses d'allopurinol allant jusqu'à vingt fois la dose normale chez l'homme ; elles n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le lésinurad n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, considérant que des événements indésirables tels que somnolence, vertiges et ataxie ont été décrits chez des patients recevant de l'allopurinol (voir rubrique 4.8), les patients doivent faire preuve de prudence avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou de participer à des

activités dangereuses tant qu'ils ne sont pas raisonnablement certains que Duzallo n'a pas de répercussion délétère sur leur capacité à conduire ou à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

La tolérance de léstinurad 200 mg a été évaluée dans des études cliniques d'associations thérapeutiques de phase III (y compris des études d'extension). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement avec le léstinurad 200 mg sont la grippe, le reflux gastro-œsophagien, les céphalées et l'augmentation de la créatininémie. Les effets indésirables graves, insuffisance rénale, atteinte de la fonction rénale et néphrolithiase, sont survenus (moins d'un cas pour 100 patients) (voir Tableau 1). Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résorbés lors de la poursuite du traitement par léstinurad. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du léstinurad était l'augmentation de la créatininémie (fréquence 0,8 %).

L'incidence des effets indésirables de l'allopurinol est variable et dépend de la dose reçue ainsi que de l'association éventuelle avec d'autres médicaments.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence et en classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Le tableau 1 liste les effets indésirables identifiés dans les études cliniques menées chez des patients recevant du léstinurad 200 mg, une fois par jour, en association avec de l'allopurinol et les effets indésirables ont été établis pour l'allopurinol seul.

**Ce médicament n'est plus autorisé**

**Tableau 1 Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>
<i>Infections et infestations</i>	Grippe			Furoncle
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i>				Lymphome à lymphocytes B angio-immunoblastiques
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>				Agranulocytose*, anémie aplasique*, thrombocytopénie*
<i>Affections du système immunitaire</i>		Hypersensibilité**		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Déshydratation		Diabète, hyperlipidémie
<i>Affections psychiatriques</i>				Dépression
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées			Coma, paralysie, ataxie, neuropathie, paresthésies, somnolence, dysgeusie,
<i>Affections oculaires</i>				Cataracte, troubles de la vision (baisse de la vue et vision trouble), maculopathie
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				Vertiges
<i>Affections cardiaques</i>				Angine de poitrine, bradycardie
<i>Affections vasculaires</i>				Hypertension
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Reflux gastro-œsophagien	Nausées, vomissements et diarrhée		Hématémèse récidivante, stéatorrhée, stomatite, modification de la fréquence des selles
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Perturbations des tests de la fonction hépatique	Hépatite	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Éruption cutanée			Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, angio-œdème, éruption liée au médicament, alopecie, changement de la couleur des cheveux
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				Myalgies
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Insuffisance rénale***, atteinte de la fonction rénale, néphrolithiase	Urolithiase	Hématurie, azotémie
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				Infertilité masculine, dysfonctionnement érectile, gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				Œdème, malaise général, asthénie
<i>Investigations</i>	Élévation de la concentration sanguine de TSH****, augmentation de la créatininémie			

\* De très rares cas de thrombocytopénie, agranulocytose et anémie aplasique, en particulier chez des patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique, ont été signalés.

\*\* Photosensibilisation, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire.

\*\*\* Inclut les termes : insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique et insuffisance rénale aiguë.

\*\*\*\* L'augmentation du taux de TSH (thyroid stimulating hormone) dans les études pertinentes n'a pas eu d'impact sur les taux de T4 libre ; de même les taux de TSH n'ont pas indiqué la présence d'une hypothyroïdie infraclinique.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Événements rénaux*

Duzallo, dont l'un des ingrédients actifs est le lésinurad, entraîne une augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique, qui peut conduire à des augmentations transitoires de la créatininémie, des effets indésirables rénaux et des calculs rénaux (voir rubrique 5.1).

### *Tolérance cardiovasculaire*

Aucune augmentation de l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (ECVM) déclarés n'a été observée dans les études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, d'associations thérapeutiques (CLEAR1 et CLEAR2) (voir rubrique 5.1).

### *Hypersensibilité*

De rares cas d'hypersensibilité (photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire) ont été rapportés avec le lésinurad pendant le programme de développement clinique. Aucun d'entre eux n'était grave ou n'a nécessité une hospitalisation.

### *Affections du système immunitaire*

Les réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter sous forme de fièvre, réactions cutanées, frissons et arthralgies.

Un syndrome d'hypersensibilité multi-organique retardé (appelé syndrome d'hypersensibilité ou DRESS) associe dans des combinaisons variées : fièvre, éruptions cutanées, vascularite, lymphadénopathie, pseudolymphome, arthralgies, leucopénie, éosinophilie, hépato-splénomégalie, anomalies des tests de la fonction hépatique et syndrome de disparition des voies biliaires (destruction et disparition des voies biliaires intra-hépatiques). D'autres organes peuvent aussi être touchés (exemple : foie, poumons, reins, pancréas, myocarde et côlon). De telles réactions peuvent survenir à tout moment au cours du traitement ; Duzallo doit alors être arrêté immédiatement et définitivement. Les patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité ne doivent pas être réexposés au produit. Des troubles rénaux et/ou hépatiques étaient généralement présents quand des réactions d'hypersensibilité généralisées sont survenues, en particulier quand leur évolution a été fatale.

### *Réactions cutanées*

Les réactions cutanées sont les réactions les plus fréquentes et peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Elles peuvent se traduire par du prurit, une éruption maculopapuleuse, parfois squameuse, parfois purpurique et rarement exfoliative, comme le SSJ ou la NET. Le risque le plus élevé de SSJ/NET (ou d'autres réactions d'hypersensibilité) se situe au cours des premières semaines de traitement. Les patients ayant eu un SSJ/NET ne doivent pas être réexposés au produit.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Lésinurad

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage et les symptômes du surdosage ne sont pas établis.

### Allopurinol

D'après la documentation disponible et après ingestion d'une dose unique de 20 g d'allopurinol, les symptômes suivants sont apparus chez un seul patient : nausées, vomissements, diarrhée et étourdissements. Chez un autre patient, la prise de 22,5 g d'allopurinol n'a pas entraîné d'effets indésirables. On ne connaît pas d'antidote spécifique.

Si une prise excessive est suspectée, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et de soutien incluant une hydratation adéquate. En particulier dans le cas d'une co-administration avec l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, des mesures de réduction de l'absorption ou d'augmentation de l'élimination, comme une hémodialyse, sont indiquées (l'hémodialyse peut être envisagée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments contre la goutte, préparations inhibant la production d'acide urique.

Code ATC : M04AA51

#### Mécanisme d'action

Duzallo contient du lésinurad et de l'allopurinol, deux principes actifs-hyperuricémiques ayant des mécanismes d'action complémentaires.

Le lésinurad est un inhibiteur sélectif de la réabsorption de l'acide urique qui inhibe le transporteur de l'acide urique URAT1. URAT1 est responsable de la majorité de la réabsorption de l'acide urique filtré à partir de la lumière tubulaire rénale. En inhibant URAT1, le lésinurad augmente l'excrétion d'acide urique, diminuant ainsi l'acide urique sérique (AUs). Le lésinurad inhibe également OAT4, un transporteur d'acide urique impliqué dans l'hyperuricémie induite par les diurétiques.

Le lésinurad, associé à un inhibiteur de la xanthine oxydase, augmente l'excrétion d'acide urique et diminue la production d'acide urique, entraînant une diminution plus importante de l'AUs.

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase. Allopurinol et son principal métabolite, l'oxypurinol, abaissent le taux d'acide urique dans le plasma et l'urine en inhibant la xanthine oxydase, un enzyme catalysant l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique. En plus d'inhiber le catabolisme de la purine chez certains patients présentant une hyperuricémie (mais pas tous), la biosynthèse *de novo* de la purine est réduite par inhibition rétroactive de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase. Les autres métabolites de l'allopurinol sont l'allopurinol-riboside et l'oxypurinol-7-riboside.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du lésinurad 200 mg une fois par jour a été étudiée dans 2 études cliniques multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, conduites chez 812 patients adultes (11 % de ces patients étaient âgés de 65 ans et plus) atteints d'hyperuricémie et de goutte, en association avec de l'allopurinol (études CLEAR1 et CLEAR2). Toutes les études ont duré 12 mois et les patients ont reçu une prophylaxie de la crise de goutte par la colchicine ou par des AINS au cours des 5 premiers mois du traitement par le lésinurad.

#### *Duzallo chez les faibles répondeurs*

Les études CLEAR1 et CLEAR2 ont inclus des patients atteints de goutte qui recevaient une dose stable d'allopurinol d'au moins 300 mg (ou 200 mg en cas d'insuffisance rénale modérée), avaient des taux d'acide urique sérique supérieurs à 6,5 mg/dl et avaient rapporté au moins 2 crises de goutte au cours des 12 derniers mois. Sur les deux études, 61 % des patients présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée et 19 % avaient des tophus à l'instauration du traitement. Les patients ont poursuivi leur dose d'allopurinol et ils ont été randomisés selon un ratio 1/1/1 pour recevoir du lésinurad 200 mg, du lésinurad 400 mg ou le placebo une fois par jour.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité des deux études CLEAR1 et CLEAR2 était la proportion de patients atteignant un taux cible d'acide urique sérique inférieur à 6 mg/dl à 6 mois. Dans les deux études, significativement plus de patients traités par le lésinurad 200 mg en association avec l'allopurinol  $\geq 300$  mg/jour ( $\geq 200$  mg/jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée) ont atteint le taux cible d'acide urique sérique inférieur à 6 mg/dl à 6 et 12 mois comparés aux patients recevant le placebo en association avec l'allopurinol (voir Tableau 3).

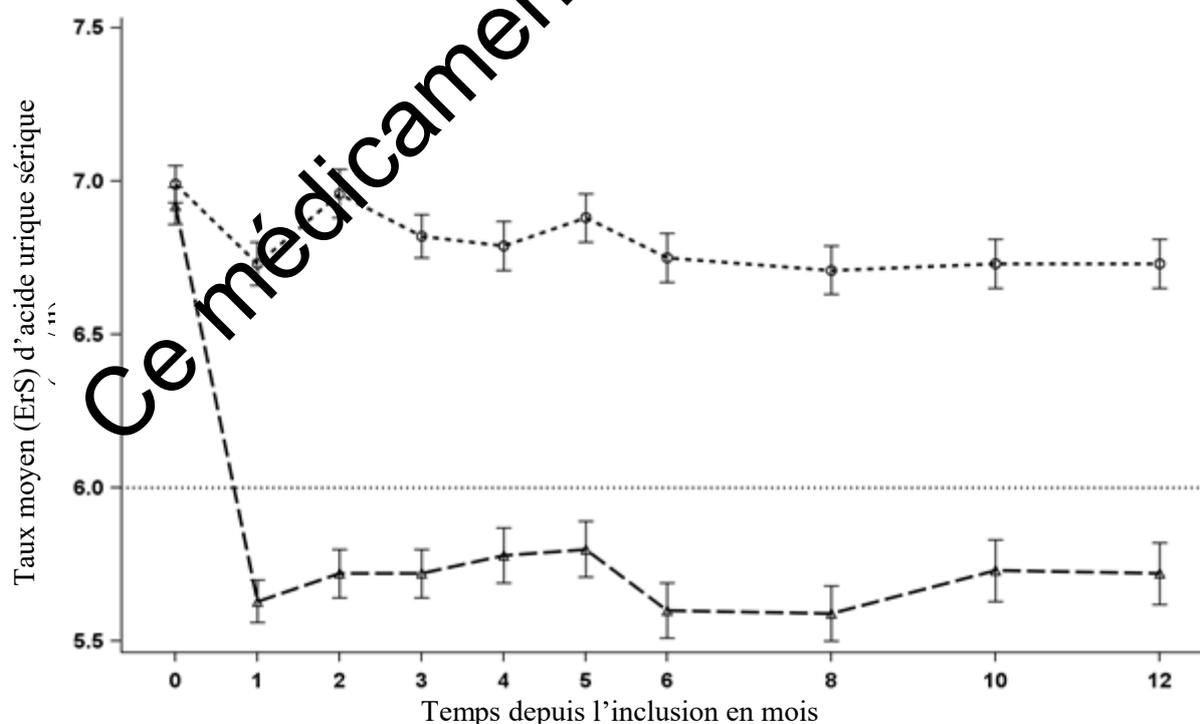
La stabilité de la réponse prolongée a été démontrée avec une proportion plus grande de patients traités par le lésinurad 200 mg en association avec l'allopurinol atteignant le taux cible d'acide urique sérique lors de chaque visite pendant 3 mois consécutifs (mois 4, 5 et 6) comparé aux patients sous placebo en association avec l'allopurinol (voir Tableau 3).

**Tableau 3** Proportion de patients ayant atteint le taux cible d'acide urique sérique (< 6 mg/dl) avec le lésinurad en association avec l'allopurinol – données regroupées des études CLEAR1 et CLEAR2

	Proportion de patients ayant atteint le taux cible d'acide urique sérique (< 6,0 mg/dl) N (%)		Différence entre les proportions (IC à 95 %)
Temps d'évaluation	Placebo + allopurinol N = 407	Lésinurad 200 mg + allopurinol N = 405	Lésinurad 200 mg versus placebo
Mois 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21 ; 0,32)
Mois 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23 ; 0,36)
Mois 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18 ; 0,31)

Le lésinurad, ajouté à l'allopurinol, a entraîné une diminution du taux moyen d'acide urique sérique, par comparaison au placebo, maintenue sur le long terme chez les patients qui ont continué le traitement (voir Figure 1).

**Figure 1** Taux moyens d'acide urique sérique dans les études cliniques poolées du lésinurad en association avec l'allopurinol chez les patients ayant présenté une réponse insuffisante (AUs ≥ 6 mg/dl) à l'allopurinol administré seul



Groupe de traitement : --o-- Placebo + Allopurinol, -Δ- Lésinurad 200 mg +

Dans chacune des études, une proportion plus grande de patients recevant le lésinurad 200 mg en association avec l'allopurinol versus le placebo en association avec l'allopurinol a obtenu un taux d'acide urique sérique inférieur à 5 mg/dl à 6 mois (étude CLEAR1 : 29 % versus 10 % ; étude CLEAR2 : 35 % versus 5 %).

#### *Critère principal d'évaluation chez les patients insuffisants rénaux*

En cohérence avec les résultats obtenus dans la population générale, le pourcentage de patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr estimée de 30 à 89 ml/min) qui ont obtenu des taux d'acide urique sérique cibles à 6 mois était de 56 % pour le lésinurad 200 mg contre 29 % pour le placebo quand il était ajouté à de l'allopurinol à des doses comprises entre 200 mg et 900 mg.

#### *Résultats cliniques – crises de goutte nécessitant un traitement*

Les taux de crises de goutte nécessitant un traitement ont été faibles et comparables à ceux observés sous placebo au cours des 6 derniers mois des études randomisées (après l'arrêt de la prophylaxie de la crise de goutte), avec des scores médians de zéro. Dans les études d'extension non contrôlées à long terme, les taux des crises de goutte nécessitant un traitement ont encore plus diminué chez 60 % des sujets qui ont commencé les études d'extension et ont continué le traitement avec le lésinurad 200 mg en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat pendant une période allant jusqu'à une année supplémentaire de traitement.

#### *Résultats cliniques - utilisation concomitante de thiazidiques*

Une diminution significative de l'acide urique sérique a été observée chez les patients qui recevaient des diurétiques thiazidiques dans les études contrôlées contre placebo en association avec l'allopurinol.

#### *Résultats cliniques - événements rénaux*

Dans deux études contrôlées contre placebo d'une durée de 12 mois, comparant une combinaison de lésinurad et d'allopurinol à de l'allopurinol seul (placebo), le taux de créatinine sérique a été augmenté de 1,5 à 2 fois par rapport au taux initial chez 4,4 % des patients recevant le lésinurad 200 mg et 2,2 % des patients recevant le placebo ; une augmentation de la créatinine sérique supérieure à 2 fois ou plus par rapport au taux initial a été constatée chez 1,5 % des patients recevant le lésinurad 200 mg et 0 % des patients recevant le placebo. Ces élévations de la créatininémie se sont généralement résolues, la majorité du temps sans interruption du traitement. Des événements indésirables rénaux ont été signalés chez des patients traités par lésinurad 200 mg (4,9 %) vs placebo (4,2 %), aboutissant à un arrêt du traitement chez 1,0 % des patients de chacun des groupes de traitement (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable le plus fréquent au niveau rénal a été l'augmentation de la créatinine sérique (3,7 % avec le lésinurad 200 mg vs 2,2 % avec le placebo). Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, l'incidence de événements indésirables liés au rein a été comparable dans tous les groupes de traitement : lésinurad 200 mg (13,4 %) et placebo (12,5 %). Des effets indésirables rénaux graves, par exemple, insuffisance rénale aiguë et altération de la fonction rénale, ont été signalés chez des patients sous placebo (0,2 %) et chez aucun patient sous lésinurad 200 mg.

Les données issues d'études d'extension à long terme jusqu'à 52 mois ont révélé un profil de sécurité rénale cohérent avec celui observé dans les études contrôlées contre placebo.

Les patients ayant des antécédents de calculs rénaux ont été autorisés à entrer dans les études de 12 mois portant sur le lésinurad en association avec l'allopurinol. Dans ces études, des effets indésirables de type calculs rénaux (la néphrolithiase étant l'effet le plus fréquent) ont été rapportés chez les patients sous lésinurad 200 mg (0,5 %) et placebo (1,2 %).

### *Résultats cliniques - tolérance cardiovasculaire*

Dans les études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, d'associations thérapeutiques, les incidences de patients avec des événements cardiovasculaires indésirables majeurs déclarés (ECVM ; décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal) pour 100 patients-années d'exposition étaient de 0,60 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,15 à 2,41) pour le placebo et de 0,61 (IC 95 % : 0,15 à 2,43) pour le léstinurad 200 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec l'allopurinol (CLEAR1 et CLEAR2). Une relation de causalité avec le léstinurad n'a pas été établie.

Dans ces études, tous les patients présentant des ECVM traités avec léstinurad 200 mg avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde. Des analyses post-hoc dans un sous-groupe de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé à l'état initial (tel que défini par un accident ischémique transitoire, un angor, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral) ont montré que l'incidence des ECVM était de 0/39 pour le placebo et de 2/43 pour le léstinurad 200 mg.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le léstinurad dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement et la prévention de l'hyperuricémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

#### *Léstinurad*

La biodisponibilité absolue du léstinurad est d'environ 100 %. Le léstinurad est rapidement absorbé après administration orale. L'administration de Duzallo avec un repas riche en graisses et hautement calorique n'a pas modifié l'ASC du léstinurad, tandis que la  $C_{max}$  était réduite de 46 % et la  $T_{max}$  augmentée de 2 à 4,5 h par rapport à une administration à jeun.

Dans les essais cliniques, le léstinurad a été administré avec une prise alimentaire, parce que la diminution du taux d'acide urique était améliorée en postprandial (voir rubrique 4.2).

Le léstinurad est administré sous forme d'un mélange 50/50 d'atropisomères de léstinurad. Le ratio d'ASC<sub>(0-24)</sub> d'atropisomère 1/atropisomère 2 était de 44/56 car l'atropisomère 1 subit un métabolisme plus important que l'atropisomère 2, entraînant une exposition plasmatique plus faible pour l'atropisomère 1 que pour l'atropisomère 2.

#### *Allopurinol*

L'allopurinol est rapidement absorbé par le tube digestif et sa demi-vie plasmatique est d'environ une heure.

L'administration de Duzallo avec un repas riche en graisses et hautement calorique n'a pas modifié l'ASC de l'allopurinol, tandis que la  $C_{max}$  était réduite de 18 % et le  $T_{max}$  augmenté de 1,25 à 3 h par rapport à une administration à jeun. L'ASC et la  $C_{max}$  de l'oxypurinol n'ont pas été modifiées par la prise de nourriture.

### Distribution

#### *Léstinurad*

Le léstinurad se lie de manière importante aux protéines plasmatiques (à plus de 98 %), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de manière significative chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du léstinurad était d'environ 20 L après administration intraveineuse. Les rapports moyens plasma/sang de l'ASC et de la  $C_{max}$  du léstinurad ont été d'environ 1,8, ce qui indique qu'il n'a pas pénétré ou ne s'est pas partagé de manière importante dans les globules rouges.

### *Allopurinol*

La liaison de l'allopurinol aux protéines plasmatiques étant négligeable il semblerait donc que les variations de liaison aux protéines n'affectent pas la clairance de manière significative. Le volume apparent de distribution de l'allopurinol est d'approximativement 1,6 litre/kg ce qui suggère une importante pénétration dans les tissus. Les concentrations tissulaires d'allopurinol n'ont pas été décrites chez l'homme, mais il est probable que l'allopurinol et l'oxypurinol seront présents à de fortes concentrations dans le foie et la muqueuse intestinale qui sont le siège d'une importante activité de la xanthine oxydase.

### Biotransformation

#### *Lésinurad*

Le lésinurad subit un métabolisme oxydatif important principalement via le cytochrome P450 (CYP) 2C9 vers un métabolite intermédiaire M3c (non détecté *in vivo*) puis est métabolisé par l'époxyde hydrolase microsomale (EHm) en un métabolite M4 ; la contribution des CYP1A1, CYP2C19 et CYP3A au métabolisme du lésinurad est minimale. L'atropisomère 1 est largement métabolisé par le CYP2C9 alors que l'atropisomère 2 est peu métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4. Les métabolites ne sont pas connus pour contribuer aux effets hypo-uricémiants du lésinurad.

#### *Allopurinol*

Le principal métabolite de l'allopurinol est l'oxypurinol. Les autres métabolites de l'allopurinol sont l'allopurinol-riboside et l'oxypurinol-7-riboside.

### Élimination

#### *Lésinurad*

La clairance rénale est de 25,6 ml/min (coefficient de variation [CV] = 56 %). Le lésinurad est fortement lié aux protéines et la clairance rénale est élevée (par rapport au taux de filtration glomérulaire humain habituel), indiquant que la sécrétion active joue un rôle important dans l'excrétion rénale du lésinurad. Dans les 7 jours suivant une administration unique de lésinurad radiomarqué, 63 % de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans l'urine et 32 % dans les fèces. La majeure partie de la radioactivité retrouvée dans l'urine (> 60 % de la dose) a été retrouvée au cours des premières 24 heures. Le lésinurad inchangé retrouvé dans l'urine a représenté environ 30 % de la dose. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) du lésinurad a été d'environ 5 heures après l'administration d'une dose unique. Le lésinurad ne s'accumule pas après l'administration de doses répétées.

#### *Allopurinol*

Environ 20 % de l'allopurinol ingéré sont excrétés dans les selles. L'allopurinol est principalement éliminé par conversion métabolique de l'oxypurinol par la xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase, avec moins de 10 % de la substance active excrétée sous forme inchangée dans les urines.

L'allopurinol a une demi-vie plasmatique d'environ 0,5 à 1,5 heure.

L'oxypurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase moins puissant que l'allopurinol mais la demi-vie plasmatique de l'oxypurinol est bien plus longue. Les estimations vont de 13 à 30 heures chez l'homme. De ce fait, une prise journalière unique d'allopurinol permet d'assurer une inhibition efficace de la xanthine oxydase sur une période de 24 heures. Les patients dont la fonction rénale est normale, accumuleront progressivement de l'oxypurinol jusqu'à atteinte d'un état d'équilibre de la concentration plasmatique d'oxypurinol. Ces patients, traités par 300 mg d'allopurinol par jour, auront habituellement des concentrations plasmatiques d'oxypurinol de 5 à 10 mg/litre.

L'oxypurinol est éliminé sous forme inchangée dans les urines mais sa demi-vie d'élimination est longue en raison d'une réabsorption tubulaire. Les valeurs rapportées de demi-vie d'élimination varient de 13,6 heures et 29 heures. La divergence importante entre ces valeurs peuvent s'expliquer par les variations des schémas des études cliniques et/ou de la clairance de la créatinine chez les patients étudiés.

## Linéarité/non-linéarité

Après l'administration de doses répétées de lésinurad une fois par jour, aucune modification des propriétés pharmacocinétiques en fonction du temps n'a été mise en évidence et la proportionnalité à la dose a été préservée.

## Évaluation des interactions *in vitro*

Le lésinurad est principalement métabolisé par le CYP2C9 et l'EHm, et dans une moindre mesure par les CYP1A1, CYP2C19 et CYP3A. *In vitro*, le lésinurad est un inhibiteur du CYP2C8, mais pas des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et de l'EHm. En outre, le lésinurad est un inducteur *in vitro* des CYP2B6 et CYP3A via les récepteurs constitutifs des androstanes CAR (constitutive androstane receptor)/récepteurs pregnane X (PXR - pregnane X receptor). *In vivo*, le lésinurad n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur des CYP2C9 et 2C8, mais c'est un inducteur faible à modéré du CYP3A. Le CYP2B6 n'a pas été étudié *in vivo*.

Le lésinurad est un substrat d'OATP1B1, OAT1, OAT3 et OCT1. *In vitro*, le lésinurad est un inhibiteur d'OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 et OCT1 à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Cependant, l'activité *in vivo* d'OATP1B1, OAT1, OAT3 et OCT1 n'a pas été affectée par le lésinurad. Le lésinurad n'est pas un inhibiteur *in vitro* de la glycoprotéine P et des BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K et BSEP.

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

#### Lésinurad

L'analyse pharmacocinétique de population des données cliniques chez les patients atteints de goutte traités jusqu'à 12 mois a estimé les augmentations de l'exposition au lésinurad à environ 12 %, 31 % et 65 % chez les patients présentant une insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère comparé aux patients avec une fonction rénale normale.

Après l'administration d'une dose unique de lésinurad à des patients présentant une insuffisance rénale comparés à des patients ayant une fonction rénale normale, la  $C_{max}$  et l'ASC du lésinurad ont été respectivement 36 % et 30 % plus élevées (200 mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr estimée de 60 à 89 ml/min), 20 % et 73 % plus élevées (200 mg) et 3 % et 50 % plus élevées (400 mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr estimée de 30 à 59 ml/min) et 13 % plus élevées et 113 % plus élevées (400 mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée < 30 ml/min).

#### Allopurinol

La clairance de l'allopurinol et de l'oxypurinol est nettement réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques plus élevées lors de traitements chroniques. Les patients atteints d'insuffisance rénale, avec une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min, avaient des concentrations plasmatiques d'oxypurinol d'environ 30 mg/litre après un traitement prolongé avec 300 mg d'allopurinol par jour. Cela correspond approximativement à la concentration qui serait atteinte avec des doses de 600 mg/jour chez des patients dont la fonction rénale est normale. Une réduction de la dose d'allopurinol est donc nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

### *Insuffisance hépatique*

Après l'administration d'une dose unique de lésinurad 400 mg à des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh), la  $C_{max}$  du lésinurad a été comparable et l'ASC du lésinurad a été plus élevée de respectivement 7 % et 33 % par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

### *Métaboliseurs lents du CYP2C9*

Approximativement la moitié d'une dose orale de léstinurad est éliminée par le métabolisme CYP2C9. L'effet du génotype CYP2C9 sur la pharmacocinétique du léstinurad a été étudié chez 8 volontaires sains et 59 patients atteints de goutte après l'administration quotidienne d'une dose de léstinurad comprise entre 200 mg et 600 mg en l'absence ou en présence d'un inhibiteur de la xanthine oxydase. À la dose de 400 mg, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2C9 (CYP2C9 \*1/\*1 [N = 41]), une augmentation de l'exposition au léstinurad a été observée chez les métaboliseurs intermédiaires du CYP2C9 (CYP2C9 \*1/\*3 [N = 4], augmentation d'environ 22 % de l'ASC) et chez les métaboliseurs lents du CYP2C9 (CYP2C9 \*3/\*3 [N = 1], augmentation d'environ 111 % de l'ASC), associée à une augmentation de l'excrétion rénale du léstinurad. Toutefois, les valeurs individuelles étaient largement comprises dans l'intervalle observé chez les métaboliseurs rapides.

Les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C9, connus ou suspectés sur la base des antécédents ou de l'expérience d'autres substrats du CYP2C9, doivent utiliser Duzallo avec précaution (voir rubrique 4.4).

### *Autres populations particulières*

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'ethnie n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du léstinurad. Sur la base des simulations de modélisation pharmacocinétique, il est attendu chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et une activité de l'isoenzyme CYP2C9 réduite (co-administration d'un inhibiteur du CYP2C9 ou chez un métaboliseur lent du CYP2C9), une augmentation de l'ASC d'environ 200 % par rapport à la fonction rénale normale et à une activité de CYP2C9 non diminuée.

### *Propriétés pharmacocinétiques chez les patients âgés*

La cinétique de l'allopurinol n'est pas susceptible d'être modifiée autrement que par une détérioration de la fonction rénale (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Léstinurad

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

### Allopurinol

Dans les études sur l'animal, l'utilisation à long terme de fortes doses d'allopurinol a entraîné la formation de précipités de xanthine qui ont abouti à des modifications des voies urinaires.

Les études *in vitro* et *in vivo* menées jusqu'à ce jour n'ont pas mis en évidence de pouvoir mutagène ou carcinogène.

Une étude sur des souris ayant reçu des doses intrapéritonéales de 50 ou 100 mg/kg aux jours 10 ou 13 de la gestation a montré des anomalies fœtales ; toutefois, dans une étude comparable menée avec des rats à la dose de 120 mg/kg au 12<sup>e</sup> jour de gestation, aucune anomalie n'a été constatée. De grandes études avec de fortes doses orales d'allopurinol sur des souris, jusqu'à 100 mg/kg/jour, des rats avec des doses jusqu'à 200 mg/kg/jour et des lapins avec des doses jusqu'à 150 mg/kg/jour pendant les jours 8 à 16 de la gestation n'ont entraîné aucun effet tératogène.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé

Hydroxypropylcellulose  
Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage du comprimé

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette opaque (PVC/PVdC/aluminium).  
Boîtes de 10, 30 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Allemagne  
Tél. : + 49-241-569-0

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**Ce médicament n'est plus autorisé**

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**Ce médicament n'est plus autorisé**

## A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Allemagne

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**Ce médicament n'est plus autorisé**

**ANNEXE III  
ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

**Ce médicament n'est plus autorisé**

**A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETUI pour 10, 30 et 100 comprimés pelliculés**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Duzallo 200 mg/200 mg, comprimés pelliculés  
allopurinol/lésinurad

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'allopurinol et 200 mg de lésinurad

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1300/001	30 comprimés pelliculés
EU/1/18/1300/002	100 comprimés pelliculés
EU/1/18/1300/005	10 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

duzallo 200 mg/200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Duzallo 200 mg/200 mg, comprimés pelliculés  
allopurinol/lésinurad

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Grünenthal GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETUI pour 10, 30 et 100 comprimés pelliculés**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Duzallo 300 mg/200 mg, comprimés pelliculés  
allopurinol/lésinurad

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'allopurinol et 200 mg de lésinurad

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1300/003	30 comprimés pelliculés
EU/1/18/1300/004	100 comprimé pelliculés
EU/1/18/1300/006	10 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

duzallo 300 mg/200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Duzallo 300 mg/200 mg, comprimés pelliculés  
allopurinol/lésinurad

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Grünenthal GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

**Ce médicament n'est plus autorisé**

## Notice : Information du patient

### Duzallo 200 mg/200 mg, comprimés pelliculés allopurinol/lésinurad

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Duzallo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Duzallo
3. Comment prendre Duzallo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Duzallo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Duzallo et dans quels cas est-il utilisé

Duzallo contient les substances actives allopurinol et lésinurad. Il est utilisé pour traiter la goutte chez les patients adultes lorsque l'allopurinol seul ne réussit pas à contrôler votre goutte. La goutte est un type d'arthrite causée par l'accumulation de cristaux d'urate autour des articulations. En abaissant la quantité d'acide urique dans le sang, Duzallo arrête cette accumulation et peut prévenir de nouvelles lésions articulaires.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Duzallo

**Ne prenez jamais Duzallo si :**

- vous êtes allergique à l'allopurinol, au lésinurad ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- vous avez un « syndrome de lyse tumorale » – une dégradation rapide de cellules cancéreuses pouvant entraîner une augmentation des taux d'acide urique.
- vous avez un « syndrome de Lesch-Nyhan » – une maladie héréditaire rare qui débute dans l'enfance lorsqu'il y a trop d'acide urique dans le sang.
- vos reins fonctionnent très mal ou vous souffrez d'une insuffisance rénale terminale (quand les reins ne fonctionnent plus assez bien pour répondre aux besoins de l'organisme).
- vous avez subi une transplantation rénale.
- vous êtes sous dialyse rénale.

#### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Duzallo si :

- vous avez ou avez eu une insuffisance cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques

- votre goutte s'aggrave  
Certains personnes peuvent présenter une augmentation des crises de goutte (douleur soudaine ou sévère et gonflement d'une articulation) au début du traitement par Duzallo et au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement. Si cela se produit, continuez à prendre Duzallo et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien. Le médicament continue malgré tout à agir pour diminuer l'acide urique. Avec le temps, vos crises de goutte seront moins fréquentes si vous continuez à prendre Duzallo selon les conseils de votre médecin. Votre médecin pourra vous prescrire d'autres médicaments pour aider à prévenir ou à traiter les symptômes des crises de goutte et vous dira combien de temps prendre ces autres médicaments.
- vous avez des troubles thyroïdiens

### Éruption et symptômes cutanés

Des éruptions cutanées graves (syndrome d'hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) sont survenues chez des personnes prenant de l'allopurinol. L'éruption peut s'accompagner d'ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et d'une conjonctivite (yeux rouges et gonflés). Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de symptômes pseudo-grippaux comme de la fièvre, des maux de tête ou courbatures dans tout le corps. L'éruption peut évoluer vers une apparition de vésicules sur tout le corps et un décolllement de la peau. Ces réactions cutanées graves peuvent être plus fréquentes chez :

- les personnes d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne
- les personnes qui ont des problèmes rénaux et prennent ce médicament et un diurétique (un médicament qui augmente la quantité d'urine) en même temps

En cas d'éruption cutanée ou de symptômes cutanés, **cessez de prendre ce médicament et contactez votre médecin immédiatement.**

### Problèmes rénaux

Duzallo peut provoquer des problèmes rénaux graves (voir rubrique 4). Votre médecin contrôlera le fonctionnement de vos reins avant et pendant votre traitement par Duzallo. Votre médecin pourra envisager d'arrêter Duzallo si vos analyses de sang indiquent des modifications du fonctionnement de vos reins ou si vous présentez des symptômes de problèmes rénaux. Votre médecin pourra vous dire de reprendre le traitement par Duzallo lorsque le fonctionnement de vos reins s'améliorera.

### **Enfants et adolescents**

Duzallo n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Duzallo**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Duzallo pourrait modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. Certains autres médicaments pourraient également modifier la façon dont Duzallo agit.

Prévenez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- l'acide acétylsalicylique - pour soulager la fièvre et la douleur à des doses supérieures à 325 mg par jour
- des médicaments pour traiter l'hypertension artérielle, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou IEC, des diurétiques (des médicaments qui augmentent la production d'urine) et les bloqueurs des canaux du calcium, par exemple l'amlodipine
- des médicaments pour traiter un taux de cholestérol élevé, par exemple la simvastatine
- le fluconazole – pour traiter des infections fongiques
- l'amiodarone – pour traiter des problèmes du rythme cardiaque
- l'acide valproïque, le valpromide, la phénytoïne ou la carbamazépine – pour traiter les crises convulsives (convulsions), les troubles de l'humeur et prévenir les migraines
- le bupropion – pour le traitement de la dépression ou pour vous aider à arrêter de fumer
- le sildénafil – pour traiter le dysfonctionnement érectile chez l'homme
- les contraceptifs – utilisés pour éviter une grossesse, y compris les contraceptifs oraux (tels que la « pilule »), injectables, en patchs et en implants

- les anticoagulants à base de coumarine – pour prévenir et traiter les caillots sanguins
- des antibiotiques, comme l'ampicilline ou l'amoxicilline
- les médicaments pour le traitement du sida/de l'infection par le VIH comme la didanosine, l'efavirenz
- le chlorpropamide, utilisé pour le traitement du diabète
- la théophylline, utilisée pour le traitement de problèmes respiratoires
- les médicaments utilisés pour réduire votre réponse immunitaire (immunosuppresseurs) comme la ciclosporine, l'azathioprine
- la vidarabine, utilisée pour traiter l'herpès et la varicelle
- les cytostatiques (par exemple cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, agents alkylants, mercaptopurine), utilisés pour le traitement du cancer ou des maladies rhumatismales
- l'hydroxyde d'aluminium, utilisé pour le traitement des brûlures d'estomac et l'acidité gastrique (vous devez respecter un intervalle d'au moins 3 heures entre la prise des deux médicaments)

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Duzallo.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Duzallo pendant la grossesse. Demandez conseil à votre médecin.

Duzallo n'est pas recommandé pendant l'allaitement, car l'allopurinol passe dans le lait maternel.

Les contraceptifs hormonaux (y compris les formes orales, injectables, transdermiques et implantables), peuvent ne pas être fiables en cas d'administration concomitante avec Duzallo. D'autres méthodes de contraception doivent être envisagées. Demandez conseil à votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Duzallo peut provoquer une somnolence, une sensation de vertige ou une perte d'équilibre. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines.

### **Duzallo contient du lactose.**

Les comprimés de Duzallo contiennent du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Duzallo**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Le choix du dosage de Duzallo dépend de la dose d'allopurinol déjà prise en monothérapie et sera décidé par votre médecin. Votre médecin vous dira si une dose supplémentaire d'allopurinol est encore nécessaire.

Duzallo est un comprimé à prendre par voie orale. La dose recommandée est de 1 comprimé, une fois par jour, le matin.

Ne prenez pas plus de 1 comprimé par jour.

Avalez le comprimé entier avec de l'eau et après votre petit-déjeuner, le matin. Buvez de grandes quantités d'eau au cours de la journée pour réduire le risque de calculs rénaux.

### **Si vous avez pris plus de Duzallo que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de ce médicament que vous n'auriez dû, contactez immédiatement un médecin ou présentez-vous à l'hôpital le plus proche. Vous pourriez avoir des nausées ou des vomissements, avoir des étourdissements ou la diarrhée.

### **Si vous oubliez de prendre Duzallo**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée. Attendez et prenez votre prochaine dose de Duzallo le matin suivant.

### **Si vous arrêtez de prendre Duzallo**

N'arrêtez pas de prendre Duzallo sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

#### **Problèmes rénaux**

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, **arrêtez de prendre Duzallo et consultez immédiatement un médecin** car ils peuvent être les signes d'un problème aux reins et vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence.

Les signes peuvent inclure :

*Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100*

- douleur sur le côté (au-dessous des côtes et au-dessus de la hanche),
- nausées,
- vomissements,
- modification de la miction ou difficulté à uriner,
- sensation de fatigue ou de malaise ou perte d'appétit.

#### **Hypersensibilité**

Si vous avez une réaction d'hypersensibilité (allergique), **arrêtez de prendre Duzallo et consultez immédiatement un médecin**.

Les signes peuvent inclure :

*Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100*

- décollement de la peau, cloques ou ulcères des lèvres ou de la bouche
- très rarement, les signes peuvent inclure une respiration soudainement sifflante, des palpitations ou une sensation d'oppression dans la poitrine et un collapsus.
- fièvre, éruption cutanée, douleurs articulaires et anomalies des analyses de sang et des tests de la fonction hépatique (il peut s'agir des signes d'un trouble allergique affectant plusieurs organes).

*Rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000*

- éruptions cutanées potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) apparaissant au départ comme des taches en forme de cible ou des plaques circulaires rougeâtres, souvent accompagnées en leur centre de cloques sur le torse. Autres signes auxquels il convient d'être attentif :
  - o ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et d'une conjonctivite (yeux rouges et gonflés).
  - o cloques ou décollement de la peau sur une grande surface du corps
  - o symptômes pseudo-grippaux

*Très rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000*

- gonflement des lèvres, de la langue, du visage, de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer ou peau rouge gonflée et prurigineuse/urticaire (angio-œdème)

- Duzallo peut affecter votre sang ; cela peut se manifester par des hématomes survenant plus facilement que d'ordinaire, ou vous pourriez développer un mal de gorge ou manifester d'autres signes d'une infection. Ces effets apparaissent généralement chez les personnes qui présentent des troubles du foie ou des reins (agranulocytose).

### Autres effets secondaires

*Fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10*

- Augmentation du taux d'hormone de stimulation de la thyroïde (ou TSH) dans le sang,
- grippe,
- maux de tête,
- analyses de sang montrant une augmentation du taux de créatinine (qui peut être un signe de problème rénal),
- brûlures d'estomac (reflux acide),
- réactions cutanées.

*Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100*

- des calculs rénaux,
- les reins cessent de fonctionner correctement,
- réactions cutanées, y compris rougeurs, démangeaisons, urticaire et éruption cutanée lors de l'exposition au soleil,
- déshydratation (trop grande perte de liquide corporel),
- nausées, vomissements,
- diarrhée,
- anomalies des tests de la fonction hépatique.

*Rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000*

- atteinte du foie (hépatite).

*Très rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000*

- douleur dans la poitrine, battements cardiaques lents, pression artérielle élevée ou pouls lent,
- vomissements de sang ( hématemèse récidivante), présence excessive de graisses dans les selles (stéatorrhée),
- inflammation des muqueuses de la bouche (stomatite), changement de fréquence des selles (modification du transit intestinal),
- perte ou changement de couleur des cheveux,
- métabolisme anormal du glucose (diabète ; votre médecin désirera peut-être doser le taux le taux de sucre dans votre sang si cela arrive),
- taux élevés de cholestérol dans le sang (hyperlipidémie),
- dépression,
- coma,
- faiblesse, engourdissements, instabilité sur les jambes, incapacité à bouger les muscles (parésie) ou perte de conscience,
- incapacité à contrôler les mouvements musculaires (ataxie),
- sensation de picotement, de chatouillement, de piqûre ou de brûlure de la peau (paresthésie),
- maux de tête, étourdissements, vertiges et troubles de la vision,
- voile devant les yeux (cataracte),
- une modification du goût,
- sang dans les urines (hématurie),
- infertilité masculine ou dysfonctionnement érectile,
- augmentation de volume des seins, chez les hommes comme chez les femmes,
- accumulation de liquide entraînant un gonflement (œdème), en particulier au niveau des chevilles,
- douleurs musculaires,
- furoncle douloureux,
- lésions au niveau des nerfs pouvant entraîner un engourdissement, une douleur ou une faiblesse.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets secondaires, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Duzallo**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou la feuille en aluminium de la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Duzallo**

Les substances actives sont l'allopurinol et le lésinurad.  
Chaque comprimé pelliculé de Duzallo 200 mg/200 mg contient 200 mg d'allopurinol et 200 mg de lésinurad.

Les autres composants sont :

- noyau du comprimé : hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, crospovidone, stéarate de magnésium
- pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)

#### **Comment se présente Duzallo et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Duzallo 200 mg/200 mg sont des comprimés oblongs de couleur rose pâle ; ils portent les inscriptions « LES200 » et « ALO200 » gravées sur une face.

Les comprimés de Duzallo 200 mg/200 mg sont disponibles sous plaquettes thermoformées en boîtes de 10, 30 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Germany

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

Ce médicament n'est plus autorisé

**France**

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

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Portugal**

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

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

Grünenthal GmbH  
Puhelin: + 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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : Information du patient

### Duzallo 300 mg/200 mg, comprimés pelliculés allopurinol/lésinurad

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Duzallo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Duzallo
3. Comment prendre Duzallo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Duzallo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Duzallo et dans quels cas est-il utilisé

Duzallo contient les substances actives allopurinol et lésinurad. Il est utilisé pour traiter la goutte chez les patients adultes lorsque l'allopurinol seul ne réussit pas à contrôler votre goutte. La goutte est un type d'arthrite causée par l'accumulation de cristaux d'urate autour des articulations. En abaissant la quantité d'acide urique dans le sang, Duzallo arrête cette accumulation et peut prévenir de nouvelles lésions articulaires.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Duzallo

**Ne prenez jamais Duzallo si :**

- vous êtes allergique à l'allopurinol, au lésinurad ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- vous avez un « syndrome de lyse tumorale » – une dégradation rapide de cellules cancéreuses pouvant entraîner une augmentation des taux d'acide urique.
- vous avez un « syndrome de Lesch-Nyhan » – une maladie héréditaire rare qui débute dans l'enfance lorsqu'il y a trop d'acide urique dans le sang.
- vos reins fonctionnent très mal ou vous souffrez d'une insuffisance rénale terminale (quand les reins ne fonctionnent plus assez bien pour répondre aux besoins de l'organisme).
- vous avez subi une transplantation rénale.
- vous êtes sous dialyse rénale.

#### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Duzallo si :

- vous avez ou avez eu une insuffisance cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques

- votre goutte s'aggrave  
Certains personnes peuvent présenter une augmentation des crises de goutte (douleur soudaine ou sévère et gonflement d'une articulation) au début du traitement par Duzallo et au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement. Si cela se produit, continuez à prendre Duzallo et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien. Le médicament continue malgré tout à agir pour diminuer l'acide urique. Avec le temps, vos crises de goutte seront moins fréquentes si vous continuez à prendre Duzallo selon les conseils de votre médecin. Votre médecin pourra vous prescrire d'autres médicaments pour aider à prévenir ou à traiter les symptômes des crises de goutte et vous dira combien de temps prendre ces autres médicaments.
- vous avez des troubles thyroïdiens

### Éruption et symptômes cutanés

Des éruptions cutanées graves (syndrome d'hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) sont survenues chez des personnes prenant de l'allopurinol. L'éruption peut s'accompagner d'ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et d'une conjonctivite (yeux rouges et gonflés). Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de symptômes pseudo-grippaux comme de la fièvre, des maux de tête ou courbatures dans tout le corps. L'éruption peut évoluer vers une apparition de vésicules sur tout le corps et un décollement de la peau. Ces réactions cutanées graves peuvent être plus fréquentes chez :

- les personnes d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne
- les personnes qui ont des problèmes rénaux et prennent ce médicament et un diurétique (un médicament qui augmente la quantité d'urine) en même temps

En cas d'éruption cutanée ou de symptômes cutanés, **cessez de prendre ce médicament et contactez votre médecin immédiatement.**

### Problèmes rénaux

Duzallo peut provoquer des problèmes rénaux graves (voir rubrique 4). Votre médecin contrôlera le fonctionnement de vos reins avant et pendant votre traitement par Duzallo. Votre médecin pourra envisager d'arrêter Duzallo si vos analyses de sang indiquent des modifications du fonctionnement de vos reins ou si vous présentez des symptômes de problèmes rénaux. Votre médecin pourra vous dire de reprendre le traitement par Duzallo lorsque le fonctionnement de vos reins s'améliorera.

### **Enfants et adolescents**

Duzallo n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Duzallo**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Duzallo pourrait modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. Certains autres médicaments pourraient également modifier la façon dont Duzallo agit.

Prévenez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- l'acide acétylsalicylique - pour soulager la fièvre et la douleur à des doses supérieures à 325 mg par jour
- des médicaments pour traiter l'hypertension artérielle, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou IEC, des diurétiques (des médicaments qui augmentent la production d'urine) et les bloqueurs des canaux du calcium, par exemple l'amlodipine
- des médicaments pour traiter un taux de cholestérol élevé, par exemple la simvastatine
- le fluconazole – pour traiter des infections fongiques
- l'amiodarone – pour traiter des problèmes du rythme cardiaque
- l'acide valproïque, le valpromide, la phénytoïne ou la carbamazépine – pour traiter les crises convulsives (convulsions), les troubles de l'humeur et prévenir les migraines
- le bupropion – pour le traitement de la dépression ou pour vous aider à arrêter de fumer
- le sildénafil – pour traiter le dysfonctionnement érectile chez l'homme
- les contraceptifs – utilisés pour éviter une grossesse, y compris les contraceptifs oraux (tels que la « pilule »), injectables, en patchs et en implants

- les anticoagulants à base de coumarine – pour prévenir et traiter les caillots sanguins
- des antibiotiques, comme l'ampicilline ou l'amoxicilline
- les médicaments pour le traitement du sida/de l'infection par le VIH comme la didanosine, l'efavirenz
- le chlorpropamide, utilisé pour le traitement du diabète
- la théophylline, utilisée pour le traitement de problèmes respiratoires
- les médicaments utilisés pour réduire votre réponse immunitaire (immunosuppresseurs) comme la ciclosporine, l'azathioprine
- la vidarabine, utilisée pour traiter l'herpès et la varicelle
- les cytostatiques (par exemple cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, agents alkylants, mercaptopurine), utilisés pour le traitement du cancer ou des maladies rhumatismales
- l'hydroxyde d'aluminium, utilisé pour le traitement des brûlures d'estomac et l'acidité gastrique (vous devez respecter un intervalle d'au moins 3 heures entre la prise des deux médicaments)

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Duzallo.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Duzallo pendant la grossesse. Demandez conseil à votre médecin.

Duzallo n'est pas recommandé pendant l'allaitement, car l'allopurinol passe dans le lait maternel.

Les contraceptifs hormonaux (y compris les formes orales, injectables, transdermiques et implantables), peuvent ne pas être fiables en cas d'administration concomitante avec Duzallo. D'autres méthodes de contraception doivent être envisagées. Demandez conseil à votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Duzallo peut provoquer une somnolence, une sensation de vertige ou une perte d'équilibre. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines.

### **Duzallo contient du lactose.**

Les comprimés de Duzallo contiennent du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Duzallo**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Le choix du dosage de Duzallo dépend de la dose d'allopurinol déjà prise en monothérapie et sera décidé par votre médecin. Votre médecin vous dira si une dose supplémentaire d'allopurinol est encore nécessaire.

Duzallo est un comprimé à prendre par voie orale. La dose recommandée est de 1 comprimé, une fois par jour, le matin.

Ne prenez pas plus de 1 comprimé par jour.

Avalez le comprimé entier avec de l'eau et après votre petit-déjeuner, le matin. Buvez de grandes quantités d'eau au cours de la journée pour réduire le risque de calculs rénaux.

### **Si vous avez pris plus de Duzallo que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de ce médicament que vous n'auriez dû, contactez immédiatement un médecin ou présentez-vous à l'hôpital le plus proche. Vous pourriez avoir des nausées ou des vomissements, avoir des étourdissements ou la diarrhée.

### **Si vous oubliez de prendre Duzallo**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée. Attendez et prenez votre prochaine dose de Duzallo le matin suivant.

### **Si vous arrêtez de prendre Duzallo**

N'arrêtez pas de prendre Duzallo sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

#### **Problèmes rénaux**

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, **arrêtez de prendre Duzallo et consultez immédiatement un médecin** car ils peuvent être les signes d'un problème aux reins et vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence.

Les signes peuvent inclure :

*Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100*

- douleur sur le côté (au-dessous des côtes et au-dessus de la hanche),
- nausées,
- vomissements,
- modification de la miction ou difficulté à uriner,
- sensation de fatigue ou de malaise ou perte d'appétit.

#### **Hypersensibilité**

Si vous avez une réaction d'hypersensibilité (allergique), **arrêtez de prendre Duzallo et consultez immédiatement un médecin**.

Les signes peuvent inclure :

*Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100*

- décollement de la peau, cloques ou ulcères des lèvres ou de la bouche
- très rarement, les signes peuvent inclure une respiration soudainement sifflante, des palpitations ou une sensation d'oppression dans la poitrine et un collapsus.
- fièvre, éruption cutanée, douleurs articulaires et anomalies des analyses de sang et des tests de la fonction hépatique (il peut s'agir des signes d'un trouble allergique affectant plusieurs organes).

*Rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000*

- éruptions cutanées potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) apparaissant au départ comme des taches en forme de cible ou des plaques circulaires rougeâtres, souvent accompagnées en leur centre de cloques sur le torse. Autres signes auxquels il convient d'être attentif :
  - o ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et d'une conjonctivite (yeux rouges et gonflés).
  - o cloques ou décollement de la peau sur une grande surface du corps
  - o symptômes pseudo-grippaux

*Très rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000*

- gonflement des lèvres, de la langue, du visage, de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer ou peau rouge gonflée et prurigineuse/urticairienne (angio-œdème)

- Duzallo peut affecter votre sang ; cela peut se manifester par des hématomes survenant plus facilement que d'ordinaire, ou vous pourriez développer un mal de gorge ou manifester d'autres signes d'une infection. Ces effets apparaissent généralement chez les personnes qui présentent des troubles du foie ou des reins (agranulocytose).

### Autres effets secondaires

*Fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10*

- Augmentation du taux d'hormone de stimulation de la thyroïde (ou TSH) dans le sang,
- grippe,
- maux de tête,
- analyses de sang montrant une augmentation du taux de créatinine (qui peut être un signe de problème rénal),
- brûlures d'estomac (reflux acide),
- réactions cutanées.

*Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100*

- des calculs rénaux,
- les reins cessent de fonctionner correctement,
- réactions cutanées, y compris rougeurs, démangeaisons, urticaire et éruption cutanée lors de l'exposition au soleil,
- déshydratation (trop grande perte de liquide corporel),
- nausées, vomissements,
- diarrhée,
- anomalies des tests de la fonction hépatique.

*Rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000*

- atteinte du foie (hépatite).

*Très rare – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000*

- douleur dans la poitrine, battements cardiaques lents, pression artérielle élevée ou pouls lent,
- vomissements de sang ( hématemèse récidivante), présence excessive de graisses dans les selles (stéatorrhée),
- inflammation des muqueuses de la bouche (stomatite), changement de fréquence des selles (modification du transit intestinal),
- perte ou changement de couleur des cheveux,
- métabolisme anormal du glucose (diabète ; votre médecin désirera peut-être doser le taux le taux de sucre dans votre sang si cela arrive),
- taux élevés de cholestérol dans le sang (hyperlipidémie),
- dépression
- coma
- faiblesse, engourdissements, instabilité sur les jambes, incapacité à bouger les muscles (parésie) ou perte de conscience,
- incapacité à contrôler les mouvements musculaires (ataxie),
- sensation de picotement, de chatouillement, de piqûre ou de brûlure de la peau (paresthésie),
- maux de tête, étourdissements, vertiges et troubles de la vision,
- voile devant les yeux (cataracte),
- une modification du goût,
- sang dans les urines (hématurie),
- infertilité masculine ou dysfonctionnement érectile,
- augmentation de volume des seins, chez les hommes comme chez les femmes,
- accumulation de liquide entraînant un gonflement (œdème), en particulier au niveau des chevilles,
- douleurs musculaires,
- furoncle douloureux,
- lésions au niveau des nerfs pouvant entraîner un engourdissement, une douleur ou une faiblesse.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets secondaires, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Duzallo**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou la feuille en aluminium de la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Duzallo**

Les substances actives sont l'allopurinol et le lésinurad.  
Chaque comprimé pelliculé de Duzallo 300 mg/200 mg contient 300 mg d'allopurinol et 200 mg de lésinurad.

Les autres composants sont :

- noyau du comprimé : hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, crospovidone, stéarate de magnésium
- pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)

#### **Comment se présente Duzallo et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Duzallo 300 mg/200 mg sont des comprimés oblongs de couleur orange et légèrement brunâtres, ils portent les inscriptions « LES200 » et « ALO300 » gravées sur une face.

Les comprimés de Duzallo 300 mg/200 mg sont disponibles sous plaquettes thermoformées en boîtes de 10, 30 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Germany

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

Ce médicament n'est plus autorisé

**France**

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

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Portugal**

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

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

Grünenthal GmbH  
Puhelin: + 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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.